

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΜΟΝΑΔΕΣ  
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ  
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΕ  
ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ  
ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΟΚΙΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΙΟΥΝΙΟΣ 2020**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ**  
**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ**  
**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Κόκιου Ευαγγελίας**

**Εξεταστική Επιτροπή**

- Γκατζούλης Κωνσταντίνος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κ. Κόκιου Ευαγγελίας, συνεδρίασε σήμερα...../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κ. Κόκιου Ευαγγελίας, με τίτλο **«ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένα.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Γκατζούλης Κωνσταντίνος , Επιβλέπων (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) \_\_\_\_\_

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ως ελάχιστη δυνατή μνεία με την παρούσα παράγραφο οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της και ιδιαίτερα: στον κ.Τούσουλη Δημήτριο, Καθηγητή και Διευθυντή της Α' Πανεπιστημιακής καρδιολογικής κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών για την ευκαιρία που μου παρέιχε ώστε να συμμετάσχω στο συγκεκριμένο πρόγραμμα σπουδών.

Θερμές ευχαριστίες απευθύνω στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γκατζούλη Κωνσταντίνο, Αναπληρωτή Καθηγητή της Α' Πανεπιστημιακής καρδιολογικής κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω στην κ. Κυρίτση Ελένη, Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για τις ουσιαστικές παρατηρήσεις και υποδείξεις της, για την υπομονή της και το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσε συμβάλλοντας στα μέγιστα για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος με αυτή την ευκαιρία θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράστασή τους σε όλη αυτή την πορεία μου.

**Αφιερώνεται στην οικογένειά μου**

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	6
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	8
<b>ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ</b> .....	9
Ορισμός.....	9
Επιδημιολογία .....	9
<b>Αίτια και Παράγοντες Κινδύνου</b> .....	10
<b>Ταξινόμηση της κολπικής μαρμαρυγής</b> .....	12
Συμπτώματα.....	14
<b>Επιπλοκές</b> .....	15
Διάγνωση .....	16
Θεραπευτική Αντιμετώπιση .....	17
<b>ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ</b> .....	20
Η χρήση της αμιωδαρόνης για την αντιμετώπιση διάφορων αρρυθμιών ...	20
Διαφορετικοί τρόποι λήψης αμιωδαρόνης .....	21
Παρενέργειες της αμιωδαρόνης.....	23
Η χρήση της αμιωδαρόνης για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής .....	26
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ</b> .....	27
Ανασκόπηση μελετών που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης στην αντιμετώπιση ή στην πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής.....	27
Σύγκριση της αμιωδαρόνης με άλλα φάρμακα ή θεραπείες ως προς την αντιμετώπιση ή την πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής .....	33
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	40
<b>ΣΚΟΠΟΣ</b> .....	41
<b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ</b> .....	41
<b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b> .....	42
<b>ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ</b> .....	42
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	44
Περιγραφικά αποτελέσματα .....	44
Στατιστικά αποτελέσματα .....	45
<b>ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ</b> .....	47

<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	63
<b>ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	67
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	67
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ</b> .....	71
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ</b> .....	64
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	73
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b> .....	82

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή κλινικά σημαντική καρδιακή αρρυθμία που συμβαίνει όταν παρατηρείται ένα διάχυτο και χαοτικό μοτίβο ηλεκτρικής δραστηριότητας στην αρτηρία καταστέλλει ή αντικαθιστά τον φυσιολογικό φλεβοκομβικό μηχανισμό.<sup>1</sup> Τα συμπτώματα της κολπικής μαρμαρυγής είναι πολυάριθμα και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την αυξημένη κόπωση, τον γρήγορο και ακανόνιστο καρδιακό παλμό, την αρρυθμία, τη ζάλη, τη μειωμένη ικανότητα σωματικής άσκησης, τον πόνο στο στήθος και τη δυσκολία στην αναπνοή. Όλα αυτά τα συμπτώματα αναπόφευκτα επηρεάζουν την καθημερινότητα των ασθενών και την ψυχολογική κατάστασή τους, και επομένως, είναι ικανά να μειώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.<sup>2</sup> Η διάγνωση της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να πραγματοποιηθεί με πολλές διαφορετικές μεθόδους, όπως είναι η ακτινογραφία θώρακος, ο έλεγχος του πλήρους μεταβολικού προφίλ, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το ηχοκαρδιογράφημα, ο έλεγχος του αίματος, και η μέτρηση των επιπέδων της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς.<sup>3,4</sup>

Η κολπική μαρμαρυγή είναι ένα πολύ συχνό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας, και για το λόγο αυτό, απαιτείται η εύρεση αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών που να ανταποκρίνονται σε κάθε περιστατικό. Μία από τις πιο δημοφιλείς θεραπείες που συνιστώνται για την κολπική μαρμαρυγή είναι η αμιωδαρόνη. Η αμιωδαρόνη αποτελεί ένα δι – ιωδιωμένο παράγωγο βενζοφουρανίου που περιέχει 37% ιωδίου κατά βάρος, και ανήκει στα αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III, σύμφωνα με την ταξινόμηση του Vaughan Williams, διότι παρατείνει την επαναπόλωση του μυοκαρδίου μέσω του αποκλεισμού του διαύλου καλίου.<sup>5</sup> Η αμιωδαρόνη εισήχθη στην κλινική πρακτική το 1962 και έκτοτε συνταγογραφείται συχνά, ως φάρμακο κατά τη αρρυθμίας.<sup>6</sup>

Ωστόσο, μέχρι σήμερα, τα κλινικά δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης είναι σχετικά περιορισμένα, και ως εκ τούτου, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης της συγκεκριμένης ουσίας στην υγεία των ασθενών.<sup>7</sup>

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της αμιωδαρόνης σε σχέση με τον χρόνο έναρξης της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.

Η εργασία αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στην κολπική μαρμαρυγή και τα είδη αυτής, στην επιδημιολογία, αίτια και παράγοντες κινδύνου, συμπτωματολογία, επιπλοκές και θεραπευτική αντιμετώπιση.

Στο ειδικό μέρος αναφέρονται ο σκοπός της παρούσας εργασίας, το δείγμα της μελέτης, η μεθοδολογία, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα και η συζήτηση.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

### **Ορισμός**

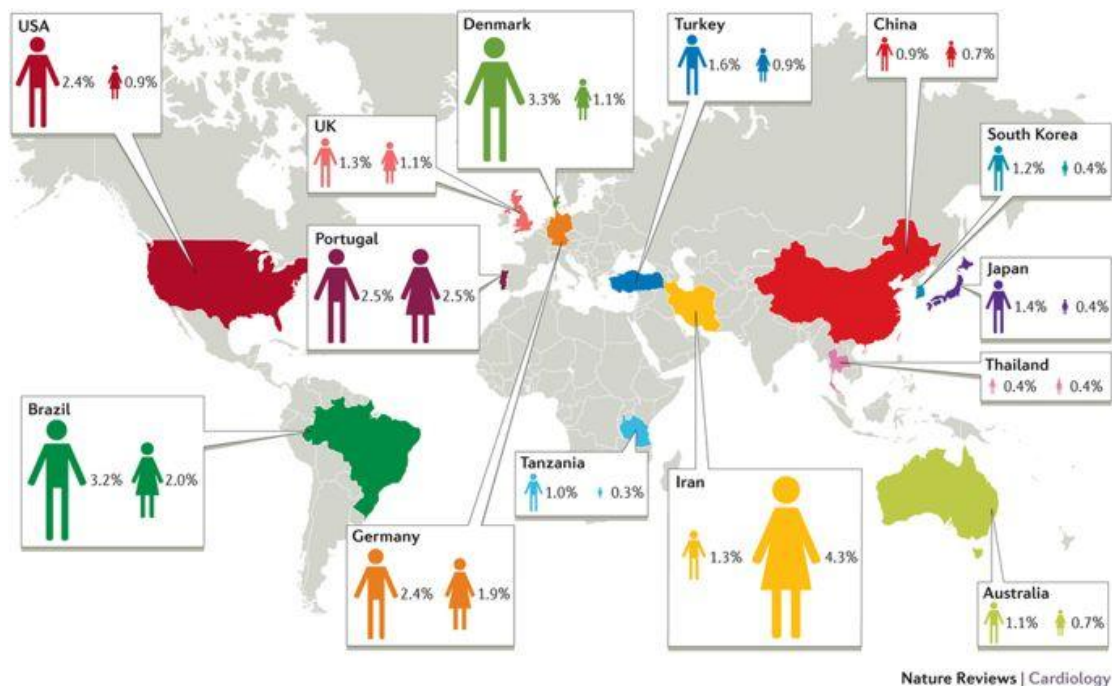
Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μια υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία που χαρακτηρίζεται από μη συντονισμένη κολπική ενεργοποίηση με επακόλουθη επιδείνωση της μηχανικής κολπικής λειτουργίας.<sup>8</sup> Πρόκειται για την πιο συχνή διαταραχή του καρδιακού ρυθμού στην κλινική πρακτική, ενώ το σοβαρό αυτό καρδιαγγειακό πρόβλημα υγείας φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>2,9</sup>

### **Επιδημιολογία**

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία παγκοσμίως, με συχνότητα που αυξάνει με την ηλικία.<sup>10</sup> Πρόκειται για μια ενδημική ασθένεια που επηρεάζει το 3% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως, με επιπολασμό περίπου ίσο με 1% στην ηλικία των 60 ετών, και μεγαλύτερο από 15% σε ηλικία 85 ετών.<sup>11</sup> Στις ΗΠΑ, στο γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής ισούται περίπου με 0,4% ενώ στα άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω, ο επιπολασμός αυτός αυξάνεται περίπου με 10%.<sup>12</sup>

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, περίπου 7 εκατομμύρια ασθενείς υποφέρουν από κολπική μαρμαρυγή, στην Κίνα, υπολογίζεται πως η νόσος αυτή εμφανίζεται σε 6 περίπου εκατομμύρια άτομα, ενώ στις ΗΠΑ, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι περισσότεροι από 2 εκατομμύρια.<sup>9</sup> Ο αριθμός αυτός των ασθενών αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά (περίπου 2,5 φορές) μέχρι το 2050.<sup>13</sup> Σε παγκόσμιο επίπεδο, μέχρι το 2050, ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή αναμένεται επίσης να διπλασιαστεί, κυρίως λόγω του αυξανόμενου ηλικιωμένου πληθυσμού.<sup>11</sup>

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία που αντιμετωπίζεται στα τμήματα επείγοντων περιστατικών, καθώς επηρέασε περισσότερους από 2,3 εκατομμύρια ενήλικους μόνο το 2013 στις ΗΠΑ και ευθύνεται για το 0,8% όλων των περιστατικών των τμημάτων των επειγόντων περιστατικών στις ΗΠΑ.<sup>12</sup> Παράλληλα, μέσα στην τελευταία 20ετία, οι εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω κολπικής μαρμαρυγής έχουν αυξηθεί κατά 66%, και οι συνολικές δαπάνες για την ιατροφαρμακευτική περίθαλψη των ασθενών αυτών υπολογίζεται να κυμαίνονται μεταξύ 6 και 26 δισεκατομμυρίων δολαρίων.<sup>14</sup>



**Εικόνα 1** Επιπολασμός της κοιλιακής μαρμαρυγής σε διάφορες χώρες παγκοσμίως, ανάλογα με το φύλο.<sup>15</sup>

### Αίτια και Παράγοντες Κινδύνου

Σήμερα, έχουν εντοπιστεί ποικίλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη κοιλιακής μαρμαρυγής. Οι κυριότεροι από αυτούς τους παράγοντες είναι οι εξής<sup>7,9,16-20</sup>

➤ Η ηλικία.

Όσο μεγαλύτερης ηλικίας είναι ένα άτομο, τόσο πιο μεγάλη πιθανότητα έχει να εμφανίσει κοιλιακή μαρμαρυγή, ενώ τα υψηλότερα ποσοστά της νόσου εντοπίζονται σε άτομα άνω των 60 -70 ετών. Δεδομένης, μάλιστα, της παγκόσμιας αύξησης του ηλικιωμένου πληθυσμού, ο επιπολασμός της κοιλιακής μαρμαρυγής αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο μέσα στα επόμενα χρόνια.<sup>9</sup>

Το φύλο.

Σύμφωνα με μελέτες, οι άνδρες τείνουν να παρουσιάζουν σε μεγαλύτερα ποσοστά κοιλιακή μαρμαρυγή, και ως εκ τούτου, το αρσενικό φύλο θεωρείται ένας από τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της συγκεκριμένης νόσου.<sup>21</sup>

➤ Η αρτηριακή υπέρταση.

Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, η επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής συνδέεται στενά με τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση, ενώ σε γενικές γραμμές, τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και η αρτηριακή

υπέρταση αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής μέσω της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και της διαστολής του αριστερού κόλπου.<sup>16,17</sup>

- Η στεφανιαία καρδιακή νόσος.
- Ο σακχαρώδης διαβήτης.
- Το μεταβολικό σύνδρομο.
- Η καρδιακή ανεπάρκεια.
- Η παχυσαρκία.

Εκτός από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, υπάρχουν πολυάριθμες ασθένειες που σχετίζονται ισχυρά με την ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής, ενώ στα άτομα που πάσχουν από τις συγκεκριμένες ασθένειες, διακρίνονται και επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής.<sup>7,10,18</sup>

Αρχικά, η κολπική μαρμαρυγή είναι μια συχνή διαταραχή του καρδιακού ρυθμού που εμφανίζεται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση στη γενική ιατρική ή χειρουργική μονάδα εντατικής θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ή σε θεραπεία για τη σήψη, κυμαίνεται μεταξύ 8% και 46%.<sup>7</sup>

Οι παράγοντες κινδύνου για την κολπική μαρμαρυγή μεταξύ των συγκεκριμένων ασθενών είναι οι ακόλουθοι:<sup>7,22,23</sup>

- Η υψηλή σοβαρότητα της νόσου.
- Η καρδιαγγειακή νόσος.
- Η σήψη.
- Η χρήση θετικών ινοτροπικών φαρμάκων και κατεχολαμινών.
- Η προχωρημένη ηλικία.
- Η υποξία.
- Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές.
- Οι υψηλές κεντρικές φλεβικές πιέσεις.
- Οι υψηλοί δείκτες φλεγμονής.

Ένα από τα πιο γνωστά αίτια της κολπικής μαρμαρυγής είναι ο υπερθυρεοειδισμός, αφού ο επιπολασμός της συγκεκριμένης νόσου στους ασθενείς που πάσχουν από υπερθυρεοειδισμό κυμαίνεται μεταξύ 16 και 60%.<sup>10</sup> Μάλιστα, στους ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου που αυξάνονται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, όπως είναι οι ακόλουθοι.<sup>10,18</sup>

- Η προχωρημένη ηλικία.
- Το αρσενικό φύλο.
- Η συγγενής καρδιακή ανεπάρκεια.
- Η στεφανιαία νόσος.
- Η βαλβιδική καρδιακή νόσος

### **Ταξινόμηση της κολπικής μαρμαρυγής**

Η ταξινόμηση της κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί μέχρι και σήμερα ένα θέμα συζήτησης, καθώς υπάρχουν πολλοί προτεινόμενοι τρόποι διάκρισης των υποκατηγοριών της συγκεκριμένης πάθησης<sup>1</sup>. Η κολπική μαρμαρυγή είναι δυνατόν να διακριθεί σε διάφορες επιμέρους υποκατηγορίες, όπως είναι οι ακόλουθες.<sup>3,4,24,25</sup>

- Στη νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή.

Η νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή ορίζεται ως το επεισόδιο που ανιχνεύεται για πρώτη φορά η κολπική μαρμαρυγή ή το επανεμφανιζόμενο επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής που διαρκεί λιγότερο από 48 ώρες. Παρά τη σχετικά πρόσφατη δημοσίευση διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής, η διαχείρισή της ιδιαίτερα στους ασθενείς που βρίσκονται στα τμήματα επείγοντων περιστατικών παραμένει αμφιλεγόμενη, λόγω των περιορισμένων δεδομένων και της μεγάλης διακύμανσης των θεραπευτικών σχημάτων που εφαρμόζονται στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών<sup>12</sup>

- Στη μονήρη – ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή.

Ο συγκεκριμένος τύπος κολπικής μαρμαρυγής εμφανίζεται σε άτομα νεότερα από 60 ετών, στα οποία δεν εντοπίζονται καθόλου κλινικά ή ηλεκτροκαρδιογραφικά αίτια της μαρμαρυγής.

- Στη μόνιμη ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή.

Πρόκειται για τη συνεχή κολπική μαρμαρυγή που δεν ανταποκρίνεται στην καρδιομετατροπή και η τελευταία δεν επαναλαμβάνεται. Για να χαρακτηριστεί η κολπική μαρμαρυγή ως μόνιμη, θα πρέπει να διεξαχθούν

τουλάχιστον δύο ηλεκτροκαρδιογραφήματα που να υποδεικνύουν τη συγκεκριμένη πάθηση μέσα σε διάστημα 6 μηνών.<sup>25</sup>

➤ Στην παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή.

Στην περίπτωση αυτή της κοιλιακής μαρμαρυγής, τα επεισόδια τερματίζονται αυθόρμητα.

➤ Στη δευτερογενή κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η συγκεκριμένη υποκατηγορία κοιλιακής μαρμαρυγής προκαλείται από ένα μεμονωμένο γεγονός ή κατάσταση, όπως είναι ο υπερθυρεοειδισμός, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πνευμονική νόσος και η χειρουργική επέμβαση στην καρδιά.

➤ Στην επίμονη κοιλιακή μαρμαρυγή.

Πρόκειται για την παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή που διαρκεί για περισσότερες από 7 ημέρες, ή για την κοιλιακή μαρμαρυγή που τερματίζεται μόνο ύστερα από καρδιομετατροπή.

## Συμπτώματα

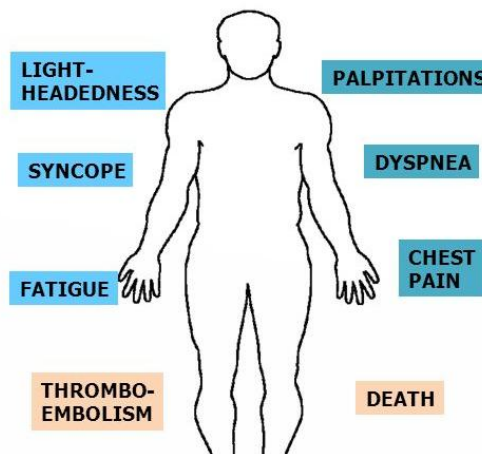
Τα συμπτώματα της κολπικής μαρμαρυγής είναι πολυάριθμα και περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα ακόλουθα<sup>2</sup>:

- Αυξημένη κόπωση
- Γρήγορος και ακανόνιστος καρδιακός παλμός.

Η διάρκεια που μεσολαβεί μεταξύ δύο καρδιακών χτύπων ποικίλλει σημαντικά και σχετίζεται με το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Κάθε καρδιακός παλμός υποδεικνύει την κατάσταση της καρδιάς και αντιπροσωπεύει τις σωματικές και ψυχολογικές συνθήκες για ένα συγκεκριμένο άτομο. Ο φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός ισούται περίπου με 60 κτύπους ανά λεπτό (“beats per minute”, bpm) κατά τη διάρκεια ανάπαυσης, με 100 bpm κατά τη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας, και άνω των 200 bpm κατά την άσκηση. Στην περίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής, οι καρδιακοί κτύποι ανέρχονται έως και στους 600 bpm με κοιλιακό ρυθμό άνω των 100 κτύπων ανά λεπτό<sup>26</sup>.

- Αρρυθμία
- Ζάλη
- Μειωμένη ικανότητα σωματικής άσκησης
- Πόνος στο στήθος
- Δυσκολία στην αναπνοή.

Όλα αυτά τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την κολπική μαρμαρυγή είναι ικανά να μειώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών<sup>2</sup>.



**Εικόνα 2** Τα κυριότερα συμπτώματα της κολπικής μαρμαρυγής (<https://slideplayer.com/slide/9113605/>).

## Επιπλοκές

Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της κολπικής μαρμαρυγής είναι η προοδευτική της φύση λόγω της ηλεκτρικής και δομικής αναδιαμόρφωσης του ιστού σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο<sup>2</sup>. Οι ακανόνιστες διεγέρσεις υψηλής συχνότητας στον κόλπο προκαλούν χαρακτηριστική συντόμευση της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου (“Effective refractory period”, ERP) του καρδιακού κόλπου, δομική αναδιαμόρφωση, μη φυσιολογικό χειρισμό του κυτταρικού ασβεστίου και μειωμένη συσταλτικότητα<sup>27</sup>.

Όσον αφορά στις άλλες ασθένειες με τις οποίες ενδέχεται να σχετίζεται η συγκεκριμένη νόσος, η κολπική μαρμαρυγή είναι το κυρίαρχο αίτιο του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και είναι πολύ συχνή στους ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο, με τη συχνότητα εμφάνισής της να αυξάνει απότομα με την αύξηση της ηλικίας<sup>28</sup>. Εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης εγκεφαλικού επεισοδίου, η κολπική μαρμαρυγή αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, νοσηρότητας και θνησιμότητας από γενικά αίτια. Παράλληλα, η κολπική μαρμαρυγή έχει συνδεθεί με γνωστική εξασθένηση, με σιωπηλές εγκεφαλικές βλάβες και με άνοια.<sup>11</sup>

Έλεγχος της ύπαρξης κολπικής μαρμαρυγής στο γενικό πληθυσμό

Πολλές φορές η κολπική μαρμαρυγή είναι κλινικά «σιωπηλή» και δε διαγιγνώσκεται ποτέ ή ανακαλύπτεται αργά λόγω ενός άλλου γεγονότος, όπως είναι το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>29</sup>. Η έλλειψη εμφάνισης συμπτωμάτων της κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί ακόμη και σήμερα ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς ο έγκαιρος εντοπισμός και θεραπεία των ασθενών, ή ακόμη και των ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, είναι δυνατόν να μειώσουν σε μεγαλύτερο βαθμό τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της ομάδας αυτής του πληθυσμού<sup>11</sup>.

Μέχρι το 2012, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την κολπική μαρμαρυγή συνιστούσαν μόνο ευκαιριακό έλεγχο για κολπική μαρμαρυγή στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών με έλεγχο του καρδιακού παλμού μέσω ψηλάφησης ακολουθούμενου από ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα στην περίπτωση μη φυσιολογικού παλμού. Σε μια απλή προσέγγιση ελέγχου μιας κοινωνίας για κολπική μαρμαρυγή, εντοπίζεται περίπου το 1,4% των ατόμων που δε γνώριζαν μέχρι τότε ότι πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή<sup>30</sup>. Σύμφωνα, μάλιστα, με τις ίδιες οδηγίες, η από του στόματος λήψη αντιπηκτικών θα πρέπει να χορηγείται σε



όλους αυτούς τους ασθενείς, καθώς ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς άνω των 65 ετών<sup>11</sup>.

Με το πέρασμα των χρόνων, οι κατευθυντήριες αλλαγές για τον έλεγχο κολπικής μαρμαρυγής μεταβλήθηκαν, κι έτσι, σύμφωνα με τις οδηγίες της ευρωπαϊκής κοινότητας καρδιολογίας του 2016, ο έλεγχος ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς άνω των 65 ετών είτε με λήψη του παλμού είτε με τη χρήση ταινίας ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Στους ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή με παροδική ισχαιμική προσβολή, ο έλεγχος για κολπική μαρμαρυγή συνιστάται με τη χρήση βραχυχρόνιας καταγραφής ηλεκτροκαρδιογραφήματος ακολουθούμενο από συνεχή παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα για τουλάχιστον 72 ώρες. Τέλος, ο συστηματικός έλεγχος με ηλεκτροκαρδιογράφημα για τον έλεγχο κολπικής μαρμαρυγής συνιστάται σε ασθενείς άνω των 75 ετών ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>11</sup>.

Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες για την έγκαιρη ανίχνευση της κολπικής μαρμαρυγής θα είναι μάταιες εάν οι ασθενείς που είναι θετικοί για την κολπική μαρμαρυγή δεν υποβάλλονται στην κατάλληλη θεραπεία, βάσει των αντίστοιχων οδηγιών<sup>11</sup>.

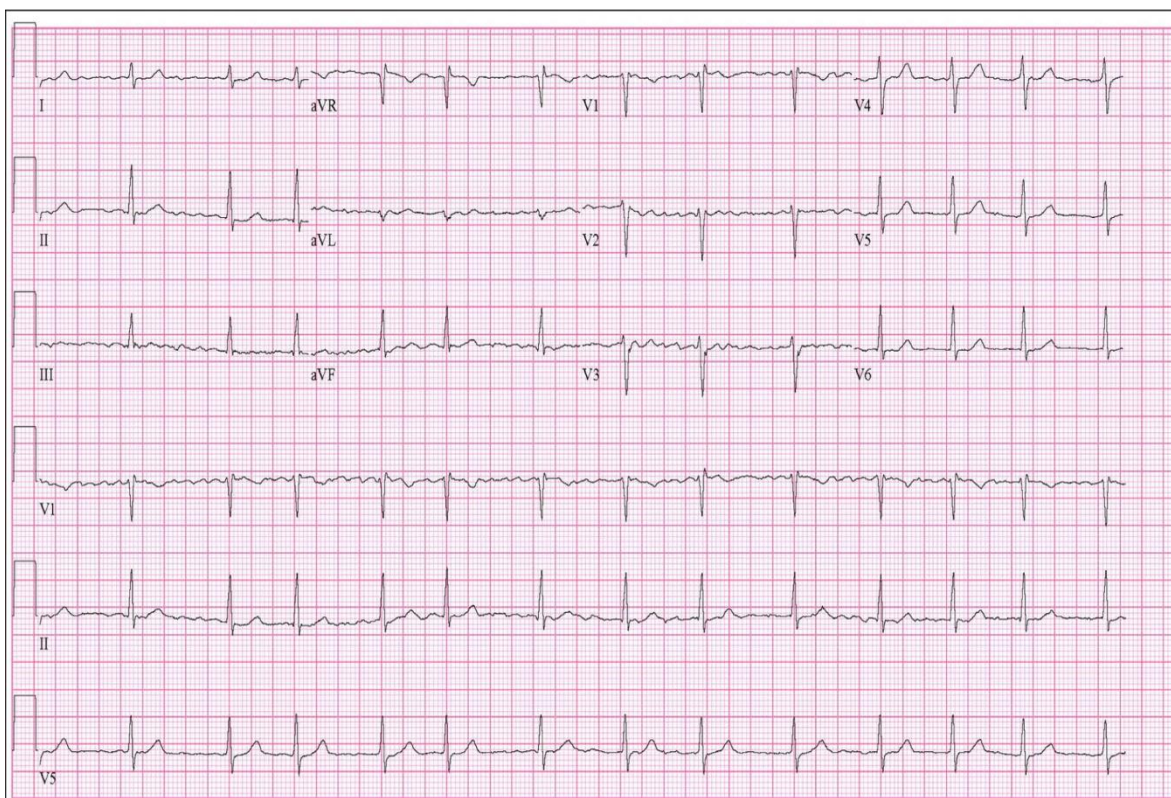
### **Διάγνωση**

Η αρχική εκτίμηση της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να πραγματοποιηθεί με πολλές διαφορετικές μεθόδους, όπως είναι η ακτινογραφία θώρακος, ο έλεγχος του πλήρους μεταβολικού προφίλ, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, το ηχοκαρδιογράφημα, ο έλεγχος του αίματος, και η μέτρηση των επιπέδων της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς (“Thyroid – Stimulating Hormone”, TSH) (3,4).

Αρχικά, με την ακτινογραφία θώρακος είναι δυνατόν ο προσδιορισμός διάφορων πνευμονικών ασθενειών, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος και η πνευμονία, οι οποίες σχετίζονται πολλές φορές με την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής. Τυχόν συννοσηρότητες, όπως είναι η αναιμία και ο υποθυρεοειδισμός, είναι δυνατόν να εντοπιστούν και μέσω του ελέγχου του αίματος και της μέτρησης της TSH, αντίστοιχα<sup>4</sup>.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι ικανό να διαγνώσει άμεσα την κολπική μαρμαρυγή και οποιαδήποτε άλλη αρρυθμία, καθώς και να ταυτοποιήσει άλλες καρδιακές παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η ισχαιμία, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και ο τραυματισμός. Συμπληρωματικά στο

ηλεκτροκαρδιογράφημα, πολύ χρήσιμο είναι και το ηχοκαρδιογράφημα, το οποίο μπορεί να αξιολογήσει το σχήμα και το μέγεθος της καρδιάς, τις πιέσεις και τα μεγέθη των επιμέρους τμημάτων της, να υποδείξει τη δομή και τη λειτουργία της βαλβίδας, να μετρήσει τη διαστολική και συστολική λειτουργία, και να δείξει τυχόν παρουσία περικαρδιακής διάχυσης ή τυχόν ανωμαλίες στην κίνηση των τοιχωμάτων της καρδιάς<sup>4,29</sup>.



**Εικόνα 3** Ηλεκτροκαρδιογράφημα που δείχνει την ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής (απουσία P wave, χαοτική δραστηριότητα του κόλπου, μη ομαλά διαστήματα R – R)<sup>4</sup>.

Τέλος, η αξιολόγηση του πλήρους μεταβολικού προφίλ μπορεί να προσδιορίσει τυχόν ανωμαλίες στους ηλεκτρολύτες που μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την κολπική μαρμαρυγή<sup>4</sup>.

#### **Θεραπευτική Αντιμετώπιση**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής επιδιώκει την επίτευξη δύο βασικών στόχων<sup>30</sup>:

- την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου, και
- την αντιαρρυθμική θεραπεία

Η πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών, ενώ η αντιαρρυθμική θεραπεία στοχεύει στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού με τη χρήση ηλεκτρικών ή φαρμακολογικών παρεμβάσεων, και στον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας μέσω φαρμάκων<sup>2</sup>. Η αντιπηκτική αγωγή που λαμβάνεται από στόμα αποδεδειγμένα προλαμβάνει τα ισχαιμικά εγκεφαλικό επεισόδια στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και το λόγο αυτό, η αντιπηκτική θεραπεία είναι πολύ δημοφιλής μεταξύ των συγκεκριμένων ασθενών<sup>21</sup>.

Αναλυτικότερα, μόλις διαγνωστεί η κολπική μαρμαρυγή, στους περισσότερους ασθενείς ξεκινά αμέσως η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν θρομβοεμβολικά γεγονότα, και να μειωθούν τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών<sup>11</sup>. Στα αρχικά στάδια της κολπικής μαρμαρυγής, η αποκατάσταση του κολπικού ρυθμού επιχειρείται με φαρμακολογικές ή ηλεκτρικές παρεμβάσεις, ή εναλλακτικά, επιχειρείται ο έλεγχος του κοιλιακού ρυθμού με φάρμακα. ωστόσο, καθώς η κολπική μαρμαρυγή εξελίσσεται σε πιο επίμονες και μόνιμες μορφές, οι στρατηγικές αυτές τείνουν να αποτυγχάνουν και ακόμη και οι διαδικασίες κατάλυσης (“ablation procedures”) έχουν περιορισμένες πιθανότητες επιτυχίας<sup>2</sup>.

Οι τεχνικές κατάλυσης περιλαμβάνουν την μη αναστρέψιμη καταστροφή του ιστού με τη χρήση ραδιοσυχνότητας ή κρυοαφαίρεσης προκειμένου να καταλυθούν οι εκτοπικές εστίες ή να καταργηθεί η αγωγή της διεγερμένης δραστηριότητας από τις πνευμονικές φλέβες στον κολπικό ιστό ή / και να διακόψουν την αγωγή μέσα στα κυκλώματα επανεισόδου<sup>2</sup>.

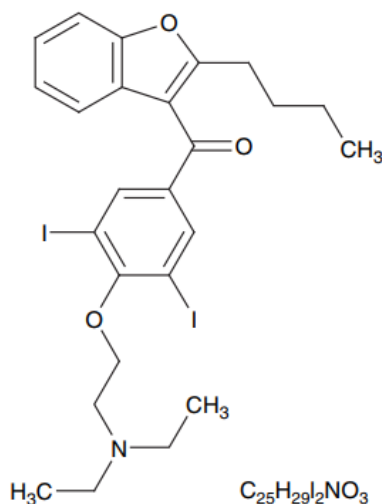
Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματα της επεμβατικής θεραπείας της κολπικής μαρμαρυγής μέσω της κατάλυσης, η πλειοψηφία των ασθενών, και κυρίως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, εξακολουθούν να λαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία με σκοπό τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού. Πρόκειται για μια σημαντική θεραπευτική στρατηγική στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στους οποίους η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι απαραίτητη για την ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα<sup>2</sup>. Η αντιαρρυθμική φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τη λήψη διάφορων φαρμάκων, όπως είναι η αμιωδαρόνη, η ιβουτιλίδη, η προκαΐναμίδη, και η δισοπυραμίδη, εκ των οποίων η αμιωδαρόνη και η ιβουτιλίδη ανήκουν στα φάρμακα κατηγορίας III, ενώ η προκαΐναμίδη, και η δισοπυραμίδη ανήκουν στα φάρμακα κατηγορίας Ia<sup>31,9</sup> Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα

συχνά προκαλούν σοβαρές παρενέργειες, και ενδέχεται να προκαλέσουν κοιλιακές αρρυθμίες και αυξημένη θνησιμότητα. Για το λόγο αυτό, οι διεθνείς οδηγίες παρέχουν αυστηρές συστάσεις για το πότε πρέπει τα συγκεκριμένα φάρμακα να χρησιμοποιούνται και πότε να αποφεύγονται. Για παράδειγμα, η αμιωδαρόνη θα πρέπει να αποφεύγεται στους ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν δρονεδαρόνη ή αμιωδαρόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για τυχόν παρενέργειες στο ήπαρ<sup>31</sup>.

## ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ

Η αμιωδαρόνη αποτελεί ένα δι-ιωδιωμένο παράγωγο βενζοφουρανίου που περιέχει 37% ιωδίου κατά βάρος, και ανήκει στα αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III, σύμφωνα με την ταξινόμηση του Vaughan Williams, διότι παρατείνει την επαναπόλωση του μυοκαρδίου μέσω του αποκλεισμού του διαύλου καλίου<sup>5</sup>. Η αμιωδαρόνη εισήχθη αρχικά στην κλινική πρακτική το 1962, ως ένα αντιαγγειακό φάρμακο, ενώ το 1967 αναπτύχθηκε για τη θεραπεία των κοιλιακών και υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών<sup>5,6</sup>. Έκτοτε συνταγογραφείται συχνά, ως φάρμακο κατά τη αρρυθμίας<sup>6</sup>.

Η αμιωδαρόνη έχει πολλαπλές και πολύπλοκες ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις που την καθιστούν ένα πολύ αποτελεσματικό αντιαρρυθμικό φάρμακο για τη θεραπεία τόσο των υπερκοιλιακών όσο και των κοιλιακών αρρυθμιών (Haverkamp *et al*, 2017). Εδώ και περισσότερα από 50 χρόνια, η αμιωδαρόνη χρησιμοποιείται από τους ιατρούς για τη θεραπεία των κοιλιακών και υπερκοιλιακών καρδιακών αρρυθμιών και συχνά αποτελεί την τελευταία θεραπευτική επιλογή, λόγω της υψηλής της αποτελεσματικότητας<sup>33</sup>.



**Εικόνα 4** Χημικός και Μοριακός τύπος της αμιωδαρόνης<sup>5</sup>.

### Η χρήση της αμιωδαρόνης για την αντιμετώπιση διάφορων αρρυθμιών

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Καρδιάς, η αμιωδαρόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού στους ασθενείς με

έμφραγμα του μυοκαρδίου, με αριστερή κοιλιακή υπερτροφία, με αριστερή κοιλιακή συστολική δυσλειτουργική και με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>34</sup>.

Η από του στόματος αμιωδαρόνη εγκρίθηκε από τον οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για τη θεραπεία των απειλητικών για τη ζωή, επανεμφανιζόμενων κοιλιακών αρρυθμιών, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή και η κοιλιακή ταχυκαρδία που σχετίζεται με την αιμοδυναμική αστάθεια. Η λήψη αμιωδαρόνης έχει δείχθει ότι έχει μακροχρόνια επίδραση στην επιβίωση των ασθενών ύστερα από έμφραγμα του μυοκαρδίου με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και διασταλμένη καρδιομυοπάθεια, και οδηγεί σε 10% έως 19% μείωση της θνησιμότητας στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, η αμιωδαρόνη ενδέχεται να επιδρά και αρνητικά στην επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια<sup>35</sup>.

Η αμιωδαρόνη είναι ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο που επιλέγεται στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή κοιλιακή ταχυκαρδία που δεν είναι υποψήφιοι για την εμφύτευση ενός καρδιομετατροπέα απινιδωτή (“Implantable Cardioverter Defibrillator”, ICD). Παράλληλα, στους ασθενείς που έχουν δεχθεί εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα απινιδωτή, η ταυτόχρονη αντιαρρυθμική θεραπεία, και κυρίως η αμιωδαρόνη, χρησιμοποιείται στο 30 έως 70% των ασθενών προκειμένου να θεραπευτούν οι κολπικές ή οι κοιλιακές αρρυθμίες. Η αμιωδαρόνη, σε συνδυασμό με έναν β αναστολέα, μειώνει τη συχνότητα των προβλημάτων που προκύπτουν από τους εμφυτεύσιμους καρδιομετατροπέες απινιδωτές, και καταστέλλει τη συμπτωματική, μη υποστηριζόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία<sup>35</sup>.

### **Διαφορετικοί τρόποι λήψης αμιωδαρόνης**

Η αμιωδαρόνη είναι δυνατόν να χορηγηθεί με δύο βασικούς τρόπους, οι οποίοι δρουν με διαφορετικό μηχανισμό<sup>36</sup>:

- Από το στόμα, και
- Με ενδοφλέβια χορήγηση.

Η αμιωδαρόνη που λαμβάνεται από το στόμα παρουσιάζει υψηλή διακύμανση στη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ των ασθενών διότι η γαστρεντερική απορρόφησή της φαίνεται να είναι μια αργή και ατελής διαδικασία. Η σχετικά φτωχή βιοδιαθεσιμότητα μεσολαβείται πιθανόν από τον μεταβολισμό του εντερικού τοιχώματος μέσω του CYP3A4 και την γαστρεντερική απέκκριση που μεσολαβείται από την P – γλυκοπρωτεΐνη. Η DEA αναστέλλει τη δραστηριότητα τόσο του CYP3A4 όσο και της P – γλυκοπρωτεΐνης, και με αυτόν τον τρόπο, η

βιοδιαθεσιμότητα της αμιωδαρόνης σταδιακά αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια της συγκεκριμένη θεραπεία<sup>36</sup>.



**Εικόνα 5** Σκευάσματα αμιωδαρόνης για από του στόματος λήψη (<https://www.heart-disease-and-prevention.com/amiodarone.html>).

Ο χρόνος μεταξύ της από του στόματος λήψης της αμιωδαρόνης μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωσή της στον ορό του ασθενούς υπολογίζεται να είναι περίπου 7,3 ώρες. Στην περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης, η μέγιστη συγκέντρωση της αμιωδαρόνης ύστερα από μια ενδοφλέβια έγχυση 15 λεπτών σε ποσότητα 5 mg/kg ποικίλλει μεταξύ 8,604 και 19,441 mg/L, ακόμη και με 100% βιοδιαθεσιμότητα<sup>37</sup>.

Η έναρξη της αντιαρρυθμικής δράσης της αμιωδαρόνης ύστερα από του στόματος χορήγηση μπορεί να καθυστερήσει για αρκετές ημέρες, ενώ μια άμεση θεραπευτική επίδραση έχει παρατηρηθεί στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης της αμιωδαρόνης. Ωστόσο, η από του στόματος χορήγηση αμιωδαρόνης αποτρέπει την επανεμφάνιση και την υποτροπή της αρρυθμίας από την μακροπρόθεσμη επίδρασή της στην ανθεκτικότητα του κόλπου και της κοιλίας της καρδιάς, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση δεν επιδρά καθόλου στο μήκος του κύκλου τα αυθόρμητης κοιλιακής ταχυκαρδίας<sup>36</sup>.





**Εικόνα 6** Αμιωδαρόνη για ενδοφλέβια έγχυση

(<https://www.webmd.com/drugs/2/drug-4522/amiodarone-intravenous/details>).

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η ενδοφλέβια αμιωδαρόνη μπορεί να είναι επιτυχής στην καταστολή των απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών αρρυθμιών, ακόμη και όταν η από του στόματος λήψη αμιωδαρόνης αποτυγχάνει να τις αντιμετωπίσει<sup>36</sup>.

### **Παρενέργειες της αμιωδαρόνης**

Παρά την αποδεδειγμένα υψηλή αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης, η παρατεταμένη θεραπεία με το συγκεκριμένο φάρμακο έχει συνδεθεί με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διάφορων ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>33</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η αμιωδαρόνη φαίνεται ότι προκαλεί τοξικότητα σε διάφορα όργανα του ανθρώπου, όπως το ήπαρ, τους οφθαλμούς, τους πνεύμονες, το δέρμα, και τον θυρεοειδή αδένα, ενώ η πιο σοβαρή και θανατηφόρα παρενέργεια είναι η επαγόμενη από αμιωδαρόνη πνευμονική τοξικότητα<sup>6</sup>.

Η πνευμονίτιδα λόγω αμιωδαρόνης περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1980 στις ΗΠΑ και έχει πολλαπλές κλινικές ενδείξεις. Οι ενδείξεις αυτές περιλαμβάνουν τις χρόνιες / υποξείες πνευμονικές επιπλοκές και τις οξείες πνευμονικές επιπλοκές, όπως είναι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσφορίας (“Acute Respiratory Distress Syndrome”, ARDS)<sup>6</sup>.

Οι δερματολογικές επιπλοκές της αμιωδαρόνης εμφανίζονται συχνά στα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με το συγκεκριμένο φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των συγκεκριμένων επιπλοκών στον πληθυσμό των ασθενών που



χρησιμοποιούν παρατεταμένα αμιωδαρόνη ανέρχεται περίπου στο 75%, αλλά συχνά παραβλέπονται ή διαγιγνώσκονται λανθασμένα<sup>33</sup>.

Οι κυριότερες δερματικές αλλαγές που προκαλούνται από την αμιωδαρόνη είναι οι φωτοαλλεργικές και φωτοτοξικές αντιδράσεις, και ο υπερχρωματισμός. Οι φωτοτοξικές αντιδράσεις είναι οι πιο συχνές δερματολογικές παρενέργειες της θεραπείας με αμιωδαρόνη αφού επηρεάζουν το 25 έως 75% των ασθενών με μακροχρόνια θεραπεία αμιωδαρόνης. Οι φωτοαλλεργικές αντιδράσεις είναι λιγότερο πιθανόν να συμβούν, αλλά ο κίνδυνος εμφάνισής τους αυξάνεται με την παράταση της θεραπείας με αμιωδαρόνη. Συγκεκριμένα, οι δερματικές αλλαγές συνήθως εμφανίζονται ύστερα από θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 4 μηνών, και με ελάχιστη συσσωρευτική δόση 40 g. Οι δερματικές αυτές αλλαγές έχουν την τυπική εκζεματώδη ή ερυθρηματώδη εμφάνιση με επιπρόσθετο κνησμό σε μέρη του σώματος που εκτίθενται στο φως του ηλίου, συνήθως στο πρόσωπο, στα χέρια και στο λαιμό<sup>33</sup>. Η θεραπεία των δερματικών αυτών επιπλοκών της αμιωδαρόνης συνήθως περιλαμβάνει απόσυρση του φαρμάκου και αποκατάσταση των λιπιδικών στρωμάτων του δέρματος, καθώς και τη χρήση από του στόματος στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων, μέσης δύναμης τοπικών γλυκοκορτικοστεροειδών και εντατικής αντηλιακής προστασίας<sup>37</sup>.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι δερματικές επιπλοκές της αμιωδαρόνης είναι αναστρέψιμες και εξαφανίζονται ύστερα από τη διακοπή λήψης του φαρμάκου. Παρόλο που οι δερματολογικές επιπλοκές συνήθως δεν επηρεάζουν το αποτέλεσμα της θεραπείας και σπάνια προκαλούν διακοπή της τελευταίας, φαίνεται πως έχουν υψηλή επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Οι προαρρυθμικές αρνητικές επιδράσεις της αμιωδαρόνης στους ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο είναι σπάνιες. Ωστόσο, οι εξωκαρδιακές παρενέργειες που προκύπτουν από τη θεραπεία με αμιωδαρόνη συμβαίνουν αρκετά συχνά. Αυτές οι παρενέργειες συνήθως σχετίζονται με τη συνολική έκθεση στην αμιωδαρόνη, όπως είναι η διάρκεια και η δοσολογία της θεραπείας που λαμβάνεται από τον ασθενή. Η επίπτωση των σοβαρών ανεπιθύμητων εξωκαρδιακών παρενεργειών έχει μειωθεί με την πιο συχνή χρήση μικρότερων δόσεων αμιωδαρόνης, περίπου 100 έως 200 mg ανά ημέρα, ενώ πλέον δεν συνηθίζεται η λήψη αμιωδαρόνης σε μεγαλύτερες δόσεις από 300 mg ημερησίως<sup>32</sup>.

Ένα άλλο συχνό πρόβλημα που προκαλεί η λήψη του αντιαρρυθμικού αυτού φαρμάκου, μέσω των τοξικών και των φαρμακολογικών δράσεών του, είναι η θυρεοειδική δυσλειτουργία, όπως ο επαγόμενος από αμιωδαρόνη υποθυρεοειδισμός (“Amiodarone – induced hypothyroidism”, AIH) και η επαγόμενη από αμιωδαρόνη θυρεοτοξίκωση (“Amiodarone – induced thyrotoxicosis”, AIT). Η προκαλούμενη από αμιωδαρόνη θυρεοτοξίκωση αντιπροσωπεύει μια διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση, ενώ ο προκαλούμενος από αμιωδαρόνη υποθυρεοειδισμός δεν προκαλεί σοβαρά προβλήματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Η επαγόμενη από αμιωδαρόνη θυρεοτοξίκωση διακρίνεται σε τρεις βασικές κατηγορίες: στον τύπο 1 (υποθυρεοειδισμός που προκαλείται από ιώδιο), στον τύπο 2 (καταστροφική θυρεοειδίτιδα) και στον μεικτό τύπο που συνδυάζει τους δύο πρώτους τύπους<sup>38</sup>.

Σήμερα, η λειτουργία του θυρεοειδούς ελέγχεται μέσω της μέτρησης των επιπέδων της θυροτροπίνης του ορού (“Serum Thyrotropin”, TSH), της συνολικής θυροξίνης (“Σύνολο thyroxine”, T4), της ελεύθερης θυροξίνης (“Free thyroxine”, fT4), της συνολικής τριιωδοθυρονίνης (“Σύνολο triiodothyronine”, T3), και της ελεύθερης τριιωδοθυρονίνης (“Free triiodothyronine”, fT3). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την παρουσία αυξημένων επιπέδων T4 και αντίστροφης T3 ύστερα από 3 μήνες χορήγησης της αμιωδαρόνης, ενώ η TSH αυξάνεται και η T3 μειώνεται κατά την πρώιμη φάση και τείνει να επανέλθει αργότερα στα φυσιολογικά επίπεδα<sup>39</sup>.

Παράλληλα, ανάμεσα στις συχνές και σοβαρές παρενέργειες της θεραπείας με αμιωδαρόνη ανήκουν ο υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός. Οι κυριότεροι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με τον επαγόμενο από αμιωδαρόνη υπερθυρεοειδισμό είναι το αρσενικό φύλο, η νεότερη ηλικία, ο μικρότερος δείκτης μάζας σώματος, η παραγωγή αυτοαντισωμάτων για τον θυρεοειδή αδένα, ενώ οι κυριότεροι παράγοντες σχετίζονται με τον επαγόμενο από την αμιωδαρόνη υποθυρεοειδισμό είναι η μεγαλύτερη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα υψηλότερα επίπεδα ορμόνης TSH και η παραγωγή αυτοαντισωμάτων για τον θυρεοειδή αδένα<sup>40</sup>.

## **Η χρήση της αμιωδαρόνης για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής**

Παρόλο που η αμιωδαρόνη δεν έχει εγκριθεί από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής, πολλές φορές αξιοποιείται για τον σκοπό αυτόν. Αυτό συμβαίνει διότι η αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μέσα σε διάστημα ενός έτους υπερβαίνει εκείνη άλλων αντιαρρυθμικών φαρμάκων, όπως είναι η προπafenόνη και η σοταλόλη.

Συγκεκριμένα, η αμιωδαρόνη έχειδειχθεί ότι είναι ανώτερη τόσο της σοταλόλης όσο και της προπafenόνης ως προς τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής. Ο κύριος τρόπος δράσης της αμιωδαρόνης ακολουθεί τα αντιαρρυθμικά φάρμακα της τάξης III, όπου μέσω της αναστολής των διαύλων IKr και IKs οδηγεί σε παράταση της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου με ομοιογενή τρόπο. Ωστόσο, παράλληλα με την παραπάνω δράση, η αμιωδαρόνη εμφανίζει και επιδράσεις των φαρμάκων τάξης I, μέσω του αποκλεισμού των διαύλων νατρίου που μειώνουν την ταχύτητα αγωγιμότητας, επιδράσεις των φαρμάκων τάξης II μέσω του αποκλεισμού των β αδρενεργικών υποδοχέων, καθώς και επιδράσεις των φαρμάκων τάξης IV μέσω του αποκλεισμού του διαύλου ασβεστίου τύπου L<sup>41</sup>.

Ωστόσο, πολλές φορές η αμιωδαρόνη συνδέεται με τοξικότητα διάφορων οργάνων και για το λόγο αυτό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο ύστερα από την αποτυχία ή από την ύπαρξη αντενδείξεων για τη χρήση άλλων φαρμάκων.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

### **Γενικά**

Μέχρι σήμερα έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες που αφορούν στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια χορήγησης αμιωδαρόνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, καθώς και στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της λήψης αμιωδαρόνης και άλλων φαρμάκων που ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής. Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένες από τις πιο πρόσφατες μελέτες που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής, και την ανωτερότητα ή μη της συγκεκριμένης θεραπείας έναντι άλλων θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

### **Ανασκόπηση μελετών που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης στην αντιμετώπιση ή στην πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής**

Δεδομένου ότι η αμιωδαρόνη, παρά την αποτελεσματικότητά της στην πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής, ενδέχεται να παρεμποδίζει τον μεταβολισμό της βαρφαρίνης, οι Flaker *et al* (2014) διεξήγαγαν μια μελέτη προκειμένου να εξετάσουν τη συσχέτιση των κύριων θρομβωτικών κλινικών γεγονότων και της αιμορραγίας με τη χρήση αμιωδαρόνης στη δοκιμή ARISTOTLE (“Apixaban for Reduction in Stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation”). Στη συγκεκριμένη δοκιμή, το 11,4% του συνολικού δείγματος, δηλαδή 2.051 άτομα, επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο και έλαβαν αμιωδαρόνη. Οι ασθενείς με βαρφαρίνη και αμιωδαρόνη παρουσίασαν μικρότερο χρόνο στο θεραπευτικό εύρος από τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αμιωδαρόνη. Παράλληλα, υψηλότερο ήταν το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν αμιωδαρόνη και είχαν κάποιο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή. Ως προς τα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων και της συνολικής θνησιμότητας, εκείνα ήταν αρκετά υψηλά στους ασθενείς που λάμβαναν αμιωδαρόνη, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη και εκείνους που δεν έλαβαν τη συγκεκριμένη ουσία<sup>42</sup>. Επιπλέον, όταν συγκρίθηκε η βαρφαρίνη με το apixaban, οι ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συστηματικής εμβολής ή εγκεφαλικού επεισοδίου,

υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας και υψηλότερα επεισόδια σοβαρής αιμορραγίας στην πρώτη περίπτωση, ενώ στην περίπτωση των ασθενών που δεν έλαβαν αμιωδαρόνη, τα ποσοστά των ασθενών που παρουσίασαν συστημακή εμβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο, τα ποσοστά θνησιμότητας και τα ποσοστά σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων ήταν επίσης υψηλότερα στην περίπτωση της βαρφαρίνης, αλλά η διαφορά ήταν πολύ μικρότερη. Συνεπώς, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε πως η χρήση της αμιωδαρόνης σχετίζεται με στατιστικά πιο υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συστημακής εμβολής ή εγκεφαλικού επεισοδίου και με χαμηλότερο χρόνο θεραπείας όταν χρησιμοποιείται παράλληλα και βαρφαρίνη. Αντιθέτως, σε σύγκριση με την βαρφαρίνη, η χρήση του arixaban τόσο σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη όσο και στους ασθενείς που δε λαμβάνουν αμιωδαρόνη μειώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστημακής εμβολής, τον κίνδυνο αιμορραγίας, καθώς και τον κίνδυνο θανάτου του ασθενούς με κολπική μαρμαρυγή<sup>42</sup>.

Οι Darkner *et al* (2014)πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλότυπλη μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση του εάν η βραχυπρόθεσμη χρήση της αμιωδαρόνης που αποσκοπεί στην πρόληψη των πρώιμων αρρυθμιών ύστερα από την πραγματοποίηση τεχνικών αφαίρεσης για την κολπική μαρμαρυγή θα μπορούσε να μειώσει τη μετέπειτα επανεμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Το δείγμα της συγκεκριμένης μελέτης αποτελούνταν από 206 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε διαδικασία αφαίρεσης. Οι ασθενείς αυτοί διαχωρίστηκαν βάσει του τύπου της κολπικής μαρμαρυγής (επίμονης ή παροξυσμικής) και του ιστορικού προηγούμενης κατάλυσης και στη συνέχεια, διακρίθηκαν σε δύο ομάδες με τυχαίο τρόπο. Η μία ομάδα λάμβανε από το στόμα αμιωδαρόνη για συνολικά 8 εβδομάδες, ενώ η δεύτερη ομάδα λάμβανε placebo θεραπεία<sup>43</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στο 39% των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη και στο 48% των ασθενών που έλαβαν placebo θεραπεία παρατηρήθηκε κολπική ταχυαρρυθμία με διάρκεια μεγαλύτερη από 30 δευτερόλεπτα, ενώ ύστερα από 6 μήνες, οι ασθενείς της ομάδας της αμιωδαρόνης παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας λόγω κολπικής ταχυαρρυθμίας και χαμηλότερα ποσοστά καρδιομετατροπών. Συνεπώς, η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με από του στόματος λήψη αμιωδαρόνης ύστερα από κατάλυση για την επίμονη ή την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή δεν μειώνει σημαντικά την επανεμφάνιση των κολπικών

ταχυαρρυθμιών ύστερα από 6 μήνες, αλλά μειώνει περισσότερο από το μισό τις νοσηλείες και τις καρδιομετατροπές που σχετίζονται με την κοιλιακή αρρυθμία<sup>43</sup>.

Στην αναδρομική μελέτη των Mitric *et al* (2016), διερευνήθηκε εάν η κλινική χρήση της αμιωδαρόνης σχετίζεται με την επανεμφάνιση της κοιλιακής μαρμαρυγής. Το δείγμα της συγκεκριμένης μελέτης αποτελούνταν από 177 ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση που ανέπτυξαν για πρώτη φορά κοιλιακή μαρμαρυγή ύστερα από την εισαγωγή τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας ενός νοσοκομείου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η χορήγηση μιας δόσης αμιωδαρόνης ακολουθούμενη από έγχυση, σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση αμιωδαρόνης μέχρι την έξοδο του ασθενούς από τη μονάδα εντατικής θεραπείας συσχετίστηκε σημαντικά με μικρότερα ποσοστά επανεμφάνισης δυσρυθμίας<sup>7</sup>. Παράλληλα, η επανεμφάνιση της κοιλιακής μαρμαρυγής ύστερα από επιτυχή θεραπεία συνδέθηκε με τη διακοπή της αμιωδαρόνης, παρά τη συνέχιση έγχυσης ινοτροπίνης, και ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό συγγενούς καρδιακής ανεπάρκειας και στους ασθενείς με διάγνωση του συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης. Ως εκ τούτου, η αμιωδαρόνη θα πρέπει να χορηγείται ως χάπι και αμέσως μετά να εγχέεται στον ασθενή, στις περιπτώσεις ατόμων που βρίσκονται στις ιατροχειρουργικές μονάδες εντατικής θεραπείας και πάσχουν από κοιλιακή μαρμαρυγή<sup>7</sup>.

Το 2016, οι Diederichsen *et al* δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη, διπλότυφη, κλινική μελέτη με κύριο σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας αμιωδαρόνης συνολικής διάρκειας 8 εβδομάδων στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος μεταξύ ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή που έχουν υποβληθεί σε διαδικασία κατάλυσης. Το δείγμα αποτελούνταν από 212 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδικασία κατάλυσης σε δύο διαφορετικά κέντρα υγείας, και διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες με τυχαίο τρόπο. Η πρώτη ομάδα έλαβε χορήγηση από το στόμα αμιωδαρόνης για συνολικά 8 εβδομάδες, και η δεύτερη ομάδα έλαβε placebo θεραπεία για το ίδιο χρονικό διάστημα. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος διεξήχθη τόσο κατά την έναρξη της έρευνας, όσο και έναν, 3 και 6 μήνες ύστερα από την έναρξη της θεραπείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις της αμιωδαρόνης στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος<sup>39</sup>. Η ομάδα των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη παρουσίασε υψηλότερες τιμές στις TSH, T4 και fT4 ύστερα από 1 και 3 μήνες, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε τη θεραπεία placebo, ενώ χαμηλότερες ήταν

και οι τιμές των fT3 και T3 στην ομάδα της αμιωδαρόνης. Σε όλες τις περιπτώσεις, η επαγόμενη από την αμιωδαρόνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένος ήταν υψηλότερη ύστερα από 1 μήνα, χαμηλότερη ύστερα από 3 μήνες, ενώ στους 6 μήνες δεν υπήρχε καμία απολύτως διαφορά με τις αρχικές μετρήσεις, πριν τη θεραπεία των ασθενών. Συνολικά, λοιπόν, δείχθηκε ότι η αμιωδαρόνη έχει μια σημαντική επίδραση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος μόνο ύστερα από έναν μήνα, και η λειτουργία του θυρεοειδούς επανέρχεται γρήγορα ύστερα από τη διακοπή της αμιωδαρόνης. Ως εκ τούτου, η χορήγηση αμιωδαρόνης για σύντομο σχετικά διάστημα μπορεί να είναι ασφαλής για τους ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος<sup>39</sup>.

Δεδομένου ότι παρά τη χρήση της αμιωδαρόνης για την αντιμετώπιση της κοιλιακής μαρμαρυγής, προκύπτουν σοβαρές επιπλοκές όπως είναι η διάμεση πνευμονία ("Interstitial Pneumonia", IP), οι Koike *et al* (2016) πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη προκειμένου να εκτιμήσουν τους παράγοντες εκείνους που σχετίζονται με την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονίας σε ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή ("Refractory Atrial Fibrillation") που λαμβάνουν μακροχρόνια αμιωδαρόνη. Το δείγμα της συγκεκριμένης μελέτης αποτελούνταν από 122 ασθενείς μέσης ηλικίας 65,8 ετών και μέσου δείκτη μάζας σώματος 23,2, οι οποίοι λάμβαναν αμιωδαρόνη για την αναστολή της κοιλιακής μαρμαρυγής μεταξύ του Ιανουαρίου του 2004 και του Δεκεμβρίου του 2013. Η χορήγηση της αμιωδαρόνης είχε ξεκινήσει στα 400mg ημερησίως και συνεχίστηκε αργότερα σε δόση 50mg έως 400mg σε ημερήσια βάση, ανάλογα με τον έλεγχο των αρρυθμιών και την επανεμφάνιση τυχόν παρενεργειών. Οι διάφοροι κλινικοί παράγοντες συγκρίθηκαν μεταξύ των ασθενών με παρενέργειες και των ασθενών χωρίς παρενέργειες, ιδίως με διάμεση πνευμονία<sup>44</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε διάστημα κατά μέσο όρο 50 μηνών, το 43,4% των ασθενών του δείγματος είχαν μετατρέψει και είχαν διατηρήσει τον φλεβοκομβικό τους ρυθμό. Αντίθετα, ανεπιθύμητες ενέργειες ανιχνεύθηκαν στο 37,7% των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη. Η διάμεση πνευμονία εμφανίστηκε στο 6,6% των ασθενών, η θυρεοτοξίκωση στο 28,7% και άλλες παρενέργειες στο 4,1%. Οι μισοί από τους ασθενείς που ανέπτυξαν διάμεση πνευμονία είχαν παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος μεγαλύτερος από 27 kg/m<sup>2</sup>, ενώ η παχυσαρκία ήταν ο μόνος κλινικός παράγοντας που συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονίας. Συνολικά, λοιπόν, συμπεραίνεται πως στους ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή, η

αμιωδαρόνη έχει αντιαρρυθμική επίδραση σε μακροχρόνια χρήση, αλλά οδηγεί και σε διάφορες παρενέργειες, όπως η διάμεση πνευμονία και η θυρεοτοξίκωση. Ειδικά ως προς την ανάπτυξη της διάμεσης πνευμονίας, σημαντικός κλινικός παράγοντας που σχετίζεται με αυτήν είναι η παχυσαρκία<sup>44</sup>.

Βασικός σκοπός της μελέτης των Vilvanathan *et al* (2016) ήταν ο καθορισμός της αποτελεσματικότητας ως προς τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού της θεραπείας με αμιωδαρόνη ύστερα από DC καρδιομετατροπή, σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από την επιτυχημένη πλαστική στη μιτροειδή βαλβίδα με μπαλόνι (“balloon mitral valvuloplasty”). Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη συγκεκριμένη μελέτη διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η μία ομάδα λάμβανε αμιωδαρόνη, ενώ η δεύτερη ομάδα λάμβανε placebo θεραπεία. Ύστερα από την καρδιομετατροπή, η από του στόματος λήψη αμιωδαρόνης ξεκίνησε αρχικά 200mg 3 φορές την εβδομάδα για συνολικό χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων, ενώ αργότερα μεταβλήθηκε σε 200mg 2 φορές την ημέρα για συνολικό διάστημα 2 εβδομάδων, και τέλος, σε 200 mg μία φορά την ημέρα για 12 μήνες. Στη δεύτερη ομάδα, οι ασθενείς δεν έλαβαν καθόλου αμιωδαρόνη και έλαβαν φάρμακο placebo για συνολικό χρονικό διάστημα 12 μηνών. Στη συγκεκριμένη έρευνα έλαβαν μέρος 77 ασθενείς, ενώ στο follow up των 12 μηνών συμμετείχαν οι 73 από τους 77 ασθενείς<sup>45</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ύστερα από 3 μήνες, το 77,5% των ασθενών της ομάδας που έλαβε αμιωδαρόνη και το 34,1% των ασθενών της ομάδας που έλαβε placebo φάρμακα διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό. Ύστερα από διάστημα 12 μηνών, τα αντίστοιχα ποσοστά των ασθενών της ομάδας που έλαβε αμιωδαρόνη και των ασθενών της ομάδας που έλαβε placebo φάρμακα που διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό ήταν ίσα με 90,1% και 17,1%. Επομένως, συμπεραίνεται ότι η αμιωδαρόνη είναι πολύ πιο αποτελεσματική από την placebo θεραπεία ως προς τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού τόσο σε διάστημα 3 μηνών όσο και σε διάστημα 12 μηνών ύστερα από μια επιτυχημένη καρδιομετατροπή, ενώ οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται δεν είναι πολυάριθμες<sup>45</sup>.

Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη των<sup>46</sup>, διερευνήθηκε εάν η αμιωδαρόνη ύστερα από τη χειρουργική αφαίρεση μειώνει την πιθανότητα επανεμφάνισης κολπικής αρρυθμίας μέσα στους πρώτους 3 μήνες ύστερα από τη χειρουργική επέμβαση. Το δείγμα αποτελούνταν από 90 ασθενείς, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε αμιωδαρόνη ύστερα από τη



χειρουργική επέμβαση, ενώ η δεύτερη ομάδα δεν έλαβε αμιωδαρόνη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, και οι δύο ομάδες ήταν παρόμοιες μεταξύ τους ως προς τους «παραδοσιακούς» παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, όπως είναι η μακροπρόθεσμα επίμονη κολπική μαρμαρυγή, η μέση διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής και το μέγεθος του αριστερού κόλπου της καρδιάς<sup>46</sup>. Επανεμφάνιση της κολπικής αρρυθμίας παρατηρήθηκε στο 52% των ασθενών που δεν έλαβαν αμιωδαρόνη και στο 10% των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη, γεγονός που υποδεικνύει την ευεργετική επίδραση της αμιωδαρόνης στην επανεμφάνιση της κολπικής αρρυθμίας. Ωστόσο, στους 18 ασθενείς από τους 45 που ανήκαν στην ομάδα της αμιωδαρόνης, η θεραπεία διακόπηκε λόγω παρενεργειών, όπως η βραδυκαρδία, ή λόγω μη συμμόρφωσης των ασθενών. Συνολικά, η χρήση αμιωδαρόνης είναι ικανή να μειώσει τον κίνδυνο επανεμφάνισης της κολπικής αρρυθμίας<sup>46</sup>.

Βασικός σκοπός της μελέτης των Kettering & Gramley (2018) ήταν η ανάλυση του εάν η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με αμιωδαρόνη ύστερα από την εφαρμογή κατάλυσης επηρεάζει θετικά τα ποσοστά επιτυχίας ύστερα από κατάλυση της περιφερικής, πνευμονικής φλέβας σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. Το δείγμα αποτελούνταν από 230 ασθενείς με συμπτωματική, εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε κατάλυση της περιφερικής, πνευμονικής φλέβας μέσω της χρήσης του συστήματος NAVX ή CARTO. Από το σύνολο αυτό των ασθενών, οι 115 ξεκίνησαν αμέσως πριν τη διαδικασία της κατάλυσης θεραπεία με αμιωδαρόνη, για σύντομο χρονικό διάστημα, ενώ στους υπόλοιπους 115 ασθενείς δεν χορηγήθηκε κανένα αντιαρρυθμικό φάρμακο εκτός από β αναστολείς<sup>47</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 16,5% της ομάδας που έλαβε την αμιωδαρόνη και το 29,6% της δεύτερης ομάδας που δεν έλαβε κανένα αντιαρρυθμικό φάρμακο εκτός των β αναστολέων, παρουσίασαν επανεμφάνιση της αρρυθμίας μέσα στους πρώτους 3 μήνες μετά την κατάλυση, και χρειάστηκαν ηλεκτρική καρδιομετατροπή. Ένα έτος μετά την κατάλυση, το 81,7% των ασθενών της ομάδας της αμιωδαρόνης και το 73% της δεύτερης ομάδας δεν εμφάνισαν καμία άλλη αρρυθμία, ενώ το ποσοστό επιτυχίας ως προς την επανεμφάνιση αρρυθμιών 2 χρόνια ύστερα από την διαδικασία της κατάλυσης ισούταν με 76,5% στην ομάδα της αμιωδαρόνης και 63,5% στη δεύτερη ομάδα. Τέλος, σημειώνεται πως δεν παρατηρήθηκαν καθόλου παρενέργειες σε μακροπρόθεσμο επίπεδο. Συνολικά, λοιπόν, η βραχυπρόθεσμη θεραπεία με

αμιωδαρόνη είναι ικανή να βελτιώσει σημαντικά το ποσοστό επιτυχίας ύστερα από κατάλυση σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή<sup>47</sup>.

### **Σύγκριση της αμιωδαρόνης με άλλα φάρμακα ή θεραπείες ως προς την αντιμετώπιση ή την πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής**

Οι Camm *et al* (2011) πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλότυφλη μελέτη με σκοπό τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ενδοφλέβιας χορήγησης αμιωδαρόνης και βερνακαλάντης για την οξεία μετατροπή της νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής. Το δείγμα αποτελούνταν από 254 ενήλικα άτομα που έπασχαν από κολπική μαρμαρυγή και που επιλέχθηκαν για καρδιομετατροπή. Οι μισοί περίπου ασθενείς έλαβαν δεκάλεπτη έγχυση βερνακαλάντης ακολουθούμενη από μια δεκάλεπτη περίοδο παρατήρησης και μια δεύτερη δεκάλεπτη έγχυση, καθώς και μια έγχυση ψευδοφαρμάκου αμιωδαρόνης, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς δέχθηκαν μια 60λεπτη έγχυση αμιωδαρόνης ακολουθούμενη από μία έγχυση συντήρησης για επιπλέον 60 λεπτά, καθώς και μια έγχυση ψευδοφαρμάκου βερνακαλάντης<sup>48</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, η μετατροπή της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό μέσα στα πρώτα 90 λεπτά επετεύχθη στο 51,7% των ασθενών που έλαβαν βερνακαλάντη και στο 5,2% των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη. Παράλληλα, η βερνακαλάντη οδήγησε σε γρήγορη μετατροπή και συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό ανακούφισης συμπτωμάτων, σε σύγκριση με την αμιωδαρόνη. Τέλος, εν υπήρξαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγήσουν στην αποχώρηση των ασθενών από τη μελέτη, ενώ, παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν καθόλου περιπτώσεις εμφάνισης παρατεταμένης κοιλιακής ταχυκαρδίας, πολυμορφικής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής<sup>48</sup>.

Η ύπαρξη πολλών διαφορετικών αντιαρρυθμικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής και τα σχετικά λίγα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους σε σύγκριση με τα υπόλοιπα διαθέσιμα φάρμακα οδήγησαν τους Qin *et al* (2016) να πραγματοποιήσουν μια έρευνα με στόχο τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της αμιωδαρόνης, της δρονεδαρόνης, της δοφετιλίδης, της σοταλόλης και των παραγόντων της κατηγορίας 1C στην επανεμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Το δείγμα αποτελούνταν από 5,952 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, εκ των οποίων οι 2,266 έλαβαν αμιωδαρόνη, οι 488 δρονεδαρόνη, οι 539 δοφετιλίδη, οι 1.718 σοταλόλη και οι 941 παράγοντες

της κατηγορίας 1C, ενώ ο μέσος χρόνος μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών ήταν ίσος με 18,2 μήνες<sup>49</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, οι ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη είχαν την υψηλότερη βαθμολογία CHA2DS2-VASc, δηλαδή τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, τον υψηλότερο δείκτη νοσηρότητας και το υψηλότερο βάρος συνοδών ασθενειών, όπως είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η υπερλιπιδαιμία, η χρόνια νεφρική νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος, ενώ τις χαμηλότερες βαθμολογίες για όλα τα παραπάνω σημείωσαν οι ασθενείς που έλαβαν τους παράγοντες της κατηγορίας 1C. Παράλληλα, η αμιωδαρόνη, η σοταλόλη, οι παράγοντες της κατηγορίας 1C, αλλά όχι η δοφετιλίδη, συσχετίστηκαν σημαντικά με χαμηλότερα ποσοστά επανεμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής<sup>49</sup>. Τέλος, σε σύγκριση με τη δρονεδαρόνη, η αμιωδαρόνη και οι παράγοντες της κατηγορίας 1C συσχετίστηκαν με χαμηλότερα ποσοστά εισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο για κολπική μαρμαρυγή, ενώ η θνησιμότητα γενικών αιτιών ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν παράγοντες κατηγορίας 1C. Συνολικά, λοιπόν, σε σύγκριση με την δρονεδαρόνη, η αμιωδαρόνη, η σοταλόλη και οι παράγοντες της κατηγορίας 1C είναι πιο αποτελεσματικές θεραπείες ως προς τον έλεγχο του φλεβοκομβικού ρυθμού, ενώ παρόμοια αποτελεσματικότητα φάνηκε να έχει και η δοφετιλίδη<sup>49</sup>.

Η μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή επιπλοκή που προκύπτει ύστερα από την εγχείρηση της καρδιάς, και παρατηρείται στο 40% των περιστατικών. Η θεραπεία της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής με επικαρδιακή αμιωδαρόνη ή κορτικοστεροειδή με υδρογέλη είναι δυνατόν να αυξήσει την αποτελεσματικότητα και να μειώσει τις παρενέργειες. Στο πλαίσιο αυτό, οι Wang *et al* (2016), μέσω της τυχαίοποιημένης προοπτικής μελέτης τους, διερεύνησαν εάν η αμιωδαρόνη με υδρογέλη (“amiodarone hydrogel”) είναι ανώτερη της υδρογέλης με κορτικοστεροειδή (“corticosteroid hydrogel”) ή της έλλειψης θεραπείας (placebo). Το δείγμα αποτελούνταν από 150 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε εγχείρηση καρδιάς, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε 3 ίσες ομάδες. Η ομάδα I έλαβε υδρογέλη αμιωδαρόνης, η ομάδα II έλαβε υδρογέλη τριαμκινολόνης, και η ομάδα III ήταν η ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα I και II η αμιωδαρόνη και η τριαμκινολόνη ψεκάστηκαν διάχυτα πάνω από το δικοιλιακό επικάρδιο, ενώ στην ομάδα ελέγχου, ψεκάστηκε μόνο υδρογέλη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, η επίπτωση της μετεγχειρητικής κολπικής

μαρμαρυγής ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα I, όπου το 8% παρουσίασε κολπική μαρμαρυγή, σε σύγκριση με τις ομάδες II και III, όπου κολπική μαρμαρυγή εμφάνισε το 22% και το 26% των ασθενών<sup>50</sup>. Οι μέσες συγκεντρώσεις της αμιωδαρόνης και της τριαμκινολόνης στους κόλπους της καρδιάς ήταν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες των εξωκαρδιακών ιστών, ενώ, παράλληλα, τα επίπεδα αμιωδαρόνης και τριαμκινολόνης στο πλάσμα παρέμειναν πολύ χαμηλά, κάτω των ορίων ανίχνευσης, κατά το επόμενο χρονικό διάστημα των 14 ημερών. Τέλος, η βραδυκαρδία, μια σοβαρή παρενέργεια, παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα που έλαβε αμιωδαρόνη, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συνολικά, η επικαρδιακή εφαρμογή της υδρογέλης που απελευθερώνει αμιωδαρόνη είναι μια λιγότερο επεμβατική, γρήγορη, καλά ανεκτή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την πρόληψη της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής, ενώ, παράλληλα, ο κίνδυνος εμφάνισης εξωκαρδιακών παρενεργειών παραμένει σε πολύ χαμηλά επίπεδα<sup>50</sup>.

Οι Shibata *et al* (2016) αξιολόγησαν, μέσω αναδρομικής ανάλυσης δεδομένων, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λανδιολόλης, ενός β αναστολέα βραχείας δράσης, σε σύγκριση με την αμιωδαρόνη, ως προς την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς στη μονάδα εντατικής θεραπείας με μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή. Το δείγμα αποτελούνταν από 276 ασθενείς που είχαν εισαχθεί στη μονάδα εντατικής θεραπείας ενός συγκεκριμένου πανεπιστημιακού νοσοκομείου μεταξύ των ετών 2012 και 2015 και είχαν αναπτύξει μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή<sup>51</sup>. Από το σύνολο αυτό των ασθενών, συγκρίθηκαν μεταξύ τους μόνο οι 55 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν είτε λανδιολόλη είτε αμιωδαρόνη με έγχυση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, ο μέσος χρόνος που χρειάστηκε για την επαναφορά του φλεβοκομβικού ρυθμού ήταν μικρότερος στους ασθενείς που έλαβαν λανδιολόλη, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη. Ωστόσο, τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά ύστερα από 24 ώρες. Παρενέργειες, όπως είναι η βραδυκαρδία, που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας, παρατηρήθηκαν μόνο στους ασθενείς που λάμβαναν αμιωδαρόνη. Συνεπώς, η λανδιολόλη και η αμιωδαρόνη έχουν παρόμοια ποσοστά επιτυχίας στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή, αλλά η αμιωδαρόνη δρα πιο αργά και παρουσιάζει σοβαρές παρενέργειες<sup>51</sup>.

Κύριος στόχος της τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής μελέτης των Di Biase *et al* (2016) ήταν η σύγκριση της αμιωδαρόνης και της τεχνικής κατάλυσης ως προς τη θεραπεία της εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Το δείγμα αποτελούνταν από ασθενείς με επίμονη κολπική μαρμαρυγή που κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες με τυχαίο τρόπο, εκ των οποίων η μία ομάδα υποβλήθηκε σε διαδικασία κατάλυσης και η άλλη ομάδα έλαβε αμιωδαρόνη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το 70% της ομάδας 1 δεν εμφάνισαν εκ νέου κολπική μαρμαρυγή, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα 2 ήταν ίσο με 34%. Επίσης, η θεραπεία με αμιωδαρόνη παρουσίασε υψηλότερη πιθανότητα αποτυχίας, σε σύγκριση με την τεχνική κατάλυσης<sup>52</sup>. Ύστερα από 2 χρόνια, το ποσοστό μη προγραμματισμένης νοσηλείας ανερχόταν σε 31% στην ομάδα της κατάλυσης και σε 57% στην ομάδα της αμιωδαρόνης, ενώ το ποσοστό θνησιμότητας ήταν χαμηλότερο στην ομάδα της τεχνικής της κατάλυσης, σε σύγκριση με την αμιωδαρόνη. Συνολικά, λοιπόν, δείχθηκε ότι η τεχνική κατάλυσης είναι πιο αποτελεσματική μέθοδος από την αμιωδαρόνη ως προς την επανεμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, τη μελλοντική μη προγραμματισμένη νοσηλεία και τη θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή<sup>52</sup>.

Οι Johnson & Brophy (2016) πραγματοποίησαν μια μελέτη προκειμένου να διερευνήσουν τη σχέση ανάμεσα στη στην έκθεση στην αμιωδαρόνη ή στη σοταλόλη και στη συνολική θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με νεοεμφανιζόμενη μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή ύστερα από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ("Coronary Artery Bypass Graft", CABG). Για τον σκοπό αυτό, συλλέχτηκαν όλοι οι ασθενείς άνω των 65 ετών που είχαν υποβληθεί στη συγκεκριμένη επέμβαση στον Καναδά κατά το διάστημα μεταξύ 1993 και 2003 και είχαν διαγνωστεί με μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς αυτοί ήταν 4.770, εκ των οποίων οι 930 είχαν λάβει είτε σοταλόλη είτε αμιωδαρόνη, και αντιμετωπίστηκαν ως «περιστατικά» αυτής της μελέτης, ενώ οι υπόλοιποι 4.648 ασθενείς ήταν οι μάρτυρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας, οι ασθενείς που έλαβαν σοταλόλη παρουσίασαν λιγότερες συννοσηρότητες και χρησιμοποίησαν λιγότερα συγχορηγούμενα φάρμακα από τους χρήστες αμιωδαρόνης<sup>53</sup>. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν σοταλόλη εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν αμιωδαρόνη, εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας

από τους μάρτυρες. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με συνέπεια σε όλες τις αναλύσεις μεταξύ των υποομάδων των ασθενών. Συμπερασματικά, γίνεται σαφές ότι η χρήση της σοταλόλης συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο συννοσηρότητας και θνησιμότητας, ενώ η χρήση της αμιωδαρόνης αυξάνει τους δύο αυτούς κινδύνους<sup>53</sup>.

Οι Mussigbrodt *et al* (2016) πραγματοποίησαν μια μελέτη προκειμένου να διερευνήσουν τον πιθανό ρόλο της βερνακαλάντης στη διευκολυνόμενη ηλεκτρική καρδιομετατροπή στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ανθεκτική στην καρδιομετατροπή και να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητά του με εκείνη της αμιωδαρόνης. Για τον σκοπό αυτό, επιλέχθηκαν 63 ασθενείς που είχαν απευθυνθεί κατά το διάστημα 2011 έως 2014 σε συγκεκριμένο κέντρο υγεία για διαθωρακική ηλεκτρική καρδιομετατροπή της κολπικής μαρμαρυγής. Ύστερα από την έγχυση του φαρμάκου, η ηλεκτρική καρδιομετατροπή ήταν επιτυχής για το 66,7% των ασθενών που έλαβαν βερνακαλάντη και για το 46,7% των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη<sup>54</sup>. Ως κυριότεροι παράγοντες πρόβλεψης της επιτυχούς, διευκολυνόμενης με φάρμακα ηλεκτρική καρδιομετατροπή, δείχθηκαν να είναι η θεραπεία με βερνακαλάντη, η θεραπεία με τον αναστολέα του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης (“Angiotensin converting enzyme inhibitor”, ACEI) ή με τον αναστολέα του υποδοχέα αγγιοτενσίνης (“Angiotensin Receptor Blocker”, ARB), και με άμεση επανεμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής ύστερα από την αρχική καρδιομετατροπή. Τέλος, δείχθηκε ότι μεταξύ των ασθενών με προηγούμενη κατάλυση για την κολπική μαρμαρυγή, υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας της ηλεκτρικής καρδιομετατροπής παρατηρήθηκε ύστερα από την έγχυση της βερνακαλάντης, σε σύγκριση με την έγχυση της αμιωδαρόνης<sup>54</sup>.

Για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής που προκύπτει ύστερα από την προσθήκη μοσχεύματος bypass στην στεφανιαία αρτηρία, τα περισσότερα εγχειρίδια καρδιακής χειρουργικής συνιστούν τους β αναστολείς, ενώ πολλοί έμπειροι ιατροί και αναισθησιολόγοι θεωρούν πως το καλύτερο φάρμακο για τη συγκεκριμένη περίπτωση είναι η αμιωδαρόνη. Στο πλαίσιο αυτό, οι Kamali *et al* (2017) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, διπλότυφλη κλινική μελέτη στο Ιράν με σκοπό την αξιολόγηση και τη σύγκριση των δύο αυτών αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Το δείγμα αποτελούνταν από 146 ασθενείς που είχαν αναπτύξει νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή ύστερα από χειρουργική επέμβαση και διαχωρίστηκαν σε δύο ίσες, επιμέρους ομάδες των 73 ατόμων έκαστη με τυχαίο

τρόπο: η πρώτη ομάδα λάμβανε αμιωδαρόνη, ενώ η δεύτερη ομάδα λάμβανε μετοπρολόλη<sup>55</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η αμιωδαρόνη αποδείχθηκε επιτυχής θεραπεία για το 73% των ασθενών της ομάδας, ενώ η μετοπρολόλη πέτυχε την επαναφορά του φυσιολογικού ρυθμού, θεραπεύοντας την κολπική μαρμαρυγή, στο 92% της αντίστοιχης ομάδας. Μάλιστα, οι διαφορές που εντοπίστηκαν στην επιτυχία των δύο φαρμάκων ήταν στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας 95%. Συνεπώς, η μετοπρολόλη φαίνεται πως είναι πιο αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση προσθήκης μοσχεύματος bypass στην στεφανιαία αρτηρία<sup>55</sup>.

Κύριος σκοπός της μελέτης των Tsanaxidis *et al* (2017) ήταν η αξιολόγηση της συνδυασμένης θεραπείας ρανολαζίνης και αμιωδαζόλης για τη διευκόλυνση της μετατροπής της κολπικής μαρμαρυγής σε φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό. Το δείγμα αποτελούνταν από 173 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης (διάρκειας μικρότερης από 48 ώρες) οι οποίοι είχαν επιλεγεί για φαρμακολογική καρδιομετατροπή. Οι ασθενείς αυτοί διαχωρίστηκαν σε δύο κύριες ομάδες: η μία έλαβε ενδοφλέβια έγχυση αμιωδαρόνης και η δεύτερη ομάδα έλαβε επίσης ενδοφλέβια έγχυση αμιωδαρόνης αλλά με μια επιπρόσθετη, μονή, δόση ρανολαζίνης από το στόμα<sup>56</sup>. Η ομάδα που έλαβε τη συνδυασμένη θεραπεία παρουσίασε σημαντικά μικρότερο χρόνο καρδιομετατροπής και υψηλότερο ποσοστό επιτυχίας της μετατροπής. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν καθόλου σοβαρές παρενέργειες και στις δύο ομάδες της μελέτης. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν βελτιωμένο ποσοστό μετατροπής της κολπικής μαρμαρυγής και ταχύτερη αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού στην περίπτωση των ασθενών που λαμβάνουν συνδυασμό αμιωδαρόνης με ρανολαζίνη, γεγονός που υποστηρίζει τη συνεργιστική δράση των δύο αυτών φαρμάκων<sup>56</sup>.

Οι Bonora *et al* (2017) διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη με σκοπό τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των ενδογενώς χορηγούμενων αντιαρρυθμικών φαρμάκων κατηγορίας IC και της αμιωδαρόνης σε ασθενείς που έλαβαν άμεση αγωγή για την κολπική μαρμαρυγή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Σε μια περίοδο συνολικής διάρκειας 3 ετών, εκτιμήθηκαν εκ των υστέρων όλα τα επεισόδια της νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής που είχε θεραπευτική φαρμακολογικά για την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Συγκεκριμένα,

αναλύθηκαν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη και εκείνων που έλαβαν φάρμακα κατηγορίας IC ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας, και συγκεκριμένα ως προς τη μετατροπή του κολπικού ρυθμού 12 και 48 ώρες μετά τη θεραπεία, ως προς το χρόνο μετατροπής και ως προς τις ανεπιθύμητες παρενέργειες. Ο συνολικός αριθμός ασθενών με νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή που βρέθηκαν μέσα στη συγκεκριμένη τριετία ανέρχονταν στους 817, εκ των οποίων οι 411 έλαβαν φάρμακα κατηγορίας IC και οι 406 έλαβαν αμιωδαρόνη<sup>57</sup>. Από αυτούς επιλέχθηκαν οι 358 ασθενείς, 179 που έλαβαν αμιωδαρόνη και 179 που έλαβαν φάρμακα κατηγορίας IC, ώστε να είναι ίσος ο αριθμός των ατόμων κάθε ομάδας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, τα ποσοστά μετατροπής μέσα σε διάστημα 12 ωρών ήταν 72,6% στην ομάδα που έλαβε φάρμακα κατηγορίας IC και 53,1% στην ομάδα που έλαβε αμιωδαρόνη, ενώ ο μέσος χρόνος που χρειάστηκε για την καρδιομετατροπή ήταν 55 λεπτά της ώρας και 420 λεπτά, αντίστοιχα. Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, πολύ χαμηλά ήταν τα ποσοστά παρενεργειών και στις δύο ομάδες, και δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τον αριθμό και τη σοβαρότητά τους μεταξύ των δύο ομάδων. Συνολικά, λοιπόν, η ενδοφλέβια χορήγηση παραγόντων της κατηγορίας IC, σε σύγκριση με τη λήψη αμιωδαρόνης, αποδείχθηκε μια πολύ πιο γρήγορη και αποτελεσματική λύση για την οξεία αντιμετώπιση της νεοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής, ενώ, παράλληλα, τα επίπεδα ασφάλεια παραμένουν τα ίδια επίπεδα με την αμιωδαρόνη.<sup>57</sup>



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ**

Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνή αρρυθμία και χαρακτηρίζεται από κύματα που μεταδίδονται σε διαφορετικές κατευθύνσεις και προκαλούν αποδιοργάνωση της κολπικής εκπόλωσης χωρίς αποτελεσματική κολπική συστολή. Η ηλεκτρική δραστηριότητα μπορεί να ανιχνευτεί στο ΗΚΓ ως λεπτές, ανώμαλες διακυμάνσεις της βασικής γραμμής, με κυμαινόμενο δυναμικό και μορφολογία( μαρμαρυγικά κύματα f). Η συχνότητά της κυμαίνεται από 350 έως 600 παλμούς /λεπτό<sup>58</sup>..

Η κολπική μαρμαρυγή ανευρίσκεται στο 1% των ατόμων άνω των 60 ετών και σε ποσοστό άνω του 5% σε άτομα μεγαλύτερα των 69 ετών. Παρουσιάζεται συχνότερα στους άνδρες παρά στις γυναίκες

Η επίπτωση της ΚΜ αυξάνεται με την ηλικία και είναι μεγαλύτερη στους άνδρες, στους οποίους με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί, ο επιπολασμός της ΚΜ υπερδιπλασιάστηκε από το 1970 έως τη δεκαετία του 1990 ενώ στις γυναίκες παρέμεινε αμετάβλητος. Η μέση ηλικία των ασθενών που εμφανίζουν ΚΜ είναι περίπου 70 ετών. Παρατηρείται ένα υψηλό ποσοστό περίπου 70% να παρουσιάζει ΚΜ μεταξύ ηλικίας 65-85 ετών<sup>59</sup>.

### **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της αμιωδαρόνης σε σχέση με τον χρόνο έναρξης της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.

### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

#### **Δείγμα της μελέτης**

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 50 ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή που νοσηλεύονταν στο ΝΙΜΤΣ Αθηνών από Ιανουάριο του 2019 έως και Δεκέμβριο του 2019.

#### **Τα κριτήρια επιλογής του δείγματος ήταν :**

- Να παρουσιάζουν παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή
- Να τους χορηγείτο ενδοφλέβια αμιωδαρόνη

- Χορήγηση αμιωδαρόνης σε μικρότερο χρόνο από 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

### **Μεθοδολογία**

Τα στοιχεία καταχωρούνταν σε ειδικά διαμορφωμένο δελτίο καταγραφής το οποίο περιελάμβανε δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Κατά την εισαγωγή του ο ασθενής στην Καρδιολογική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας συνδέεται σε monitor έτσι ώστε να υπάρχει συνεχή καταγραφή του καρδιακού ρυθμού και των άλλων ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, SpO<sub>2</sub>). Στη συνέχεια ετοιμάζεται το διάλυμα ενδοφλέβιας έγχυσης αμιωδαρόνης ως εξής:

Δόση φόρτισης: το σύνηθες διάλυμα είναι 300mg αμιωδαρόνης σε διάλυμα 100 ml δεξτρόζης 5% αποκλειστικά για ένα διάστημα περίπου 20 λεπτών. Δόση συντήρησης: είναι συνήθως 900 mg αμιωδαρόνης σε διάλυμα 500 ml δεξτρόζης 5% για ένα 24ωρο.

Στη συνέχεια γινόταν καταγραφή της μέγιστης διάρκειας του επεισοδίου της κοιλιακής μαρμαρυγής και του είδους αυτής. Καταγράφονταν επίσης, συμβάματα πριν την εμφάνιση της κοιλιακής μαρμαρυγής όπως χρήση αλκοόλ, έντονη σωματική άσκηση ή βαρύ γεύμα και ο τρόπος αντιμετώπισης. Επί πλέον καταγράφονταν και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως φαίνονται στο δελτίο καταγραφής στο παράρτημα.

### **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε περιγραφική και διερευνητική ανάλυση. Ο πρώτος τύπος με στόχο να περιγραφούν οι κύριες μεταβλητές και ο δεύτερος για να καθοριστεί το είδος της σχέσης που υπάρχει μεταξύ των κύριων μεταβλητών.

Τα δεδομένα κωδικοποιήθηκαν και η ανάλυσή τους έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS. (version 22.0). Εφαρμόστηκε η στατιστική δοκιμασία  $\chi^2$ -test και το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05.

### **ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Σε κάθε επιστημονική μελέτη για να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης

χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τα υποκείμενα που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές δεοντολογίας, οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Περιγραφικά αποτελέσματα

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 50 άτομα με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή στα οποία χορηγήθηκε ενδοφλεβίως αμιωδαρόνη και εξ' αυτών 27 άτομα ποσοστό 54% ήταν άνδρες. Το 12% του δείγματος φέρει βηματοδότη, και έχει υποβληθεί σε ηλεκτρική ανάταξη το 30 % του δείγματος .

Η ηλικία του δείγματος στο 16% ήταν κάτω των 65 ετών και πάνω από 65 ετών ήταν το 84%. Απόφοιτοι πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης ήταν το 62% και τριτοβάθμιας το 38%. Έγγαμοι ήταν το 70% του δείγματος. Ένα μεγάλο ποσοστό του δείγματος 30% ήταν καπνιστές και στο 50% η κολπική μαρμαρυγή εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην ηλικία κάτω των 64 ετών. Πίνακας 1

Η μέγιστη διάρκεια του επεισοδίου τη κολπικής μαρμαρυγής στο 46% του δείγματος ήταν κάτω από 20 ώρες και ως προς το είδος της κολπικής μαρμαρυγής στο 70% ήταν διαλείπουσα παροξυσμική. Στο 66% του επεισοδίου της κολπικής μαρμαρυγής είχε προηγηθεί στρεσογόνος κατάσταση ενώ στο υπόλοιπο 34% είχε προηγηθεί ή βαρύ γεύμα ή σωματική κόπωση ή χρήση αλκοόλ. Στο μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος και όταν η κολπική μαρμαρυγή διαρκεί λιγότερο από 7 ημέρες συνηθέστερα αντιμετωπίζεται σε ποσοστό 84% με λήψη φαρμάκων στο νοσοκομείο.

Όσον αφορά τα συνοδά νοσήματα των ασθενών που παρουσίασαν κολπική μαρμαρυγή στο 40% ήταν στεφανιαία νόσος, στο 16% είχε προηγηθεί αγγειοπλαστική και στο 12% αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Το 18% του δείγματος αναφέρει βαλβιδοπάθεια, το 44% σακχαρώδη διαβήτη, υψηλή αρτηριακή υπέρταση το 76%, άπνοια ύπνου το 12%, νόσος θυροειδούς αδένος το 26%, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα το 16%, καρδιακή ανεπάρκεια το 8% και νεφρική νόσο το 6%.

Ως προς το σύμπτωμα της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής το 36% του δείγματος αναφέρει αδυναμία, το 28% κόπωση, το 78% ακανόνιστο καρδιακό παλμό, το 18% ζάλη, αίσθημα πίεσης στο στήθος το 32% και δυσκολία στην αναπνοή το 34%.

Σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής το τελευταίο χρόνο, βρέθηκε ότι το 30% του δείγματος είχε ένα (1) επεισόδιο, το 54% δύο (2) επεισόδια και περισσότερα από δύο (2) επεισόδια το 16%. Επίσης τα άτομα του δείγματος αναφέρουν ότι ως επιπλέον φάρμακο εκτός από την

αμιωδαρόνη λάμβαναν προπραφενόνη στο 30%, φλεκαϊνίδη 20%, σοταλόλη 28%, προκαϊναμίδη 2%, β-αναστολείς το 78%, ασπιρίνη 24%, αναστολείς διαύλων ασβεστίου 44%, αντιθυροειδικά φάρμακα το 22%, στατίνες 42%, A-MEA το 20% και αντιπηκτικά το 76% του δείγματος.

Ως προς τη βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης το 76% του δείγματος απαντά θετικά και το 60% αναφέρει ότι μειώθηκε η συχνότητα εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής όπως επίσης το 62% αναφέρει ότι μειώθηκε η διάρκεια κάθε περιστατικού κολπικής μαρμαρυγής μετά τη λήψη αμιωδαρόνης. Ως προς το σύμπτωμα αδυναμία το 36% του δείγματος αναφέρει ότι βελτιώθηκε πολύ και πάρα πολύ, η κόπωση στο 28%, ο ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός στο 78%, η ζάλη στο 18%, το αίσθημα πίεσης στο στήθος στο 30% και η δυσκολία αναπνοής στο 34%. Παρενέργειες από την αμιωδαρόνη αναφέρει το 10% του δείγματος. Πίνακας 2.

### **Στατιστικά αποτελέσματα**

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας  $\chi^2$ -test, σε σχέση με το φύλο, προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές συγκρίνοντας με τις μεταβλητές του κλινικού πρωτοκόλλου.

Βρέθηκε ότι οι γυναίκες μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης αναφέρουν σε μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης του συμπτώματος αδυναμία  $p=0,006$ , ομοίως και στο σύμπτωμα ζάλη  $p=0,006$ . Σχετικά με την ηλικία δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία από τις μεταβλητές  $p>0,05$ , ομοίως δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με το μορφωτικό επίπεδο παρά μόνο στο ότι οι απόφοιτοι τριτοβάθμιας εκπαίδευσης αναφέρουν συχνότερα ότι έχουν βελτίωση των αρρυθμιών που επιφέρει η κολπική μαρμαρυγή μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης  $p=0,014$ . Η ίδια ομάδα αναφέρει συχνότερα ότι μειώθηκε η διάρκεια κάθε περιστατικού κολπικής μαρμαρυγής μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης  $p=0,050$ . Πίνακας 3,4,5.

Σχετικά με την οικογενειακή κατάσταση οι έγγαμοι εκτός από την αμιωδαρόνη συχνότερα λαμβάνουν φλεκαϊνίδη  $p=0,018$ , παίρνουν επίσης συχνότερα στατίνες  $p=0,038$  ενώ συχνότερα στο σύμπτωμα αδυναμία αναφέρουν τα μοναχικά άτομα  $p=0,024$ . Επίσης απ' τη στατιστική ανάλυση βρέθηκε ότι τα άτομα τα οποία δεν καπνίζουν συχνότερα παίρνουν σοταλόλη  $p=0,026$ , όπως και τα άτομα τα οποία είναι κάτω των 64 ετών συχνότερα παίρνουν β-αναστολείς

$p=0,019$ , ενώ ασπιρίνη συχνότερα παίρνουν τα άτομα τα οποία είναι πάνω από 65 ετών  $p=0,048$ . Πίνακας 6,7

Επίσης από τη στατιστική ανάλυση βρέθηκε ότι τα άτομα στα οποία η διάρκεια του επεισοδίου της κοιλιακής μαρμαρυγής είναι πάνω από 21 ώρες συχνότερα αναφέρουν λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Η ίδια ομάδα αναφέρει συχνότερα λιγότερη βελτίωση στη δυσκολία της αναπνοής  $p=0,002$ .

Τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν διαλείπουσα κοιλιακή μαρμαρυγή βρέθηκε ότι συχνότερα παίρνουν περισσότερες από 3 φορές το χρόνο αμιωδαρόνη ενδοφλεβίως  $p=0,067$ . Επίσης η ίδια ομάδα εκτός από την αμιωδαρόνη συχνότερα παίρνει φλεκαϊνίδη  $p=0,018$ , όπως επίσης και σοταλόλη  $p=0,002$  και συχνότερα παίρνει αντιπηκτικά  $p<0,001$ . Πίνακας 8,9

Από τα αναφερόμενα των ασθενών ως προς την κατάσταση που προηγήθηκε της κοιλιακής μαρμαρυγής βρέθηκε ότι τα άτομα τα οποία αναφέρουν τη στρεσογόνο κατάσταση συχνότερα δεν έπαιρναν  $\beta$ -αναστολείς  $p=0,047$ . Από τη στατιστική ανάλυση βρέθηκε επίσης ότι στα άτομα τα οποία η κοιλιακή μαρμαρυγή διαρκεί λιγότερο από 7 ημέρες και δεν πήγαν στο νοσοκομείο για την χορήγηση φαρμάκων συχνότερα παίρνουν φλεκαϊνίδη  $p=0,041$ . Τα άτομα τα οποία αναφέρουν στο ιστορικό τους στεφανιαία νόσο συχνότερα παίρνουν ασπιρίνη  $p<0,001$  και συχνότερα δεν παρουσιάζουν μεγάλη βελτίωση στον ακανόνιστο καρδιακό παλμό  $p=0,016$ . Επίσης μικρότερο βαθμό βελτίωσης στη δυσκολία της αναπνοής μετά τη χορήγηση της αμιωδαρόνης παρουσιάζουν τα άτομα που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη  $p=0,007$ , όπως επίσης τα άτομα τα οποία ανέφεραν υψηλή αρτηριακή πίεση, συχνότερα έπαιρναν και αναστολείς διαύλων ασβεστίου  $p>0,001$ . Πίνακας 10,11,12,14.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα τα οποία παρουσίαζαν κόπωση, μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης, συχνότερα αναφέρουν ότι μειώθηκε η έντασή της,  $p=0,030$ . Όπως επίσης τα άτομα τα οποία εμφάνιζαν κόπωση, μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης, βελτιώθηκε το σύμπτωμα της αδυναμίας  $p=0,002$ , βελτιώθηκε η κόπωση  $p<0,001$ , βελτιώθηκε ο ακανόνιστος καρδιακός παλμός  $p<0,001$ . Επίσης τα άτομα τα οποία ανέφεραν ότι είχαν δυσκολία στην αναπνοή, συχνότερα λάμβαναν και αναστολείς διαύλων ασβεστίου  $p=0,008$ . Τέλος τα άτομα τα οποία δεν είχαν δεχθεί ηλεκτρική ανάταξη πριν τη χορήγηση της αμιωδαρόνης είχαν μεγαλύτερη βελτίωση στη δυσκολία της αναπνοής  $p=0,007$ . Πίνακας 15,16

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ/ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		n	%
Φύλο	Άνδρες	27	54,0
	Γυναίκες	23	46,0
Ηλικία	45-55	3	6,0
	56-65	5	10,0
	>65	42	84,0
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμος /συμβίωση	35	70,0
	Άγαμος / Διαζ/νος /χήρος/	15	30,0
Μορφωτικό επίπεδο	Απόφοιτος Δημοτικού/Γυμνασίου	31	62,0
	Απόφοιτος Δευτεροβάθμιας/Τριτοβάθμιας/Μεταπτυχιακού/	19	38,0
Κάπνισμα	Ναι	15	30,0
	Όχι	35	70,0
Ηλικία διάγνωσης κολπικής μαρμαρυγής	<64	25	50,0
	65+	25	50,0
Διάρκεια επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής	<20 ώρες	23	46,0
	21 ώρες+	27	54,0
Είδος κολπικής μαρμαρυγής	Άλλη	15	30,0
	Διαλείπουσα κολπική μαρμαρυγή	35	70,0
Συμβάν προ επεισοδίου	Βαρύ γεύμα/χρήση αλκοόλ	11	22,0
	Σωματική κόπωση/ στρεσογόνος κατάσταση	39	78,0
Αντιμετώπιση κολπικής μαρμαρυγής	Χωρίς βοήθεια/Λήψη φαρμάκων στο σπίτι	4	8,0
	Λήψη φαρμάκων στο νοσοκομείο/Ηλεκτρική ανάταξη	46	92,0
Συνοδά νοσήματα	Στεφανιαία νόσος	20	40,0
	Αγγειοπλαστική στη καρδιά	8	16,0
	By-pass	6	12,0
	Βαλβιδοπάθεια	9	18,0
	Σακχαρώδης διαβήτης	22	44,0
	Υψηλή αρτηριακή πίεση	35	70,0
	Άπνοια ύπνου	6	12,0
	Νόσος θυρεοειδή	13	26,0
	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια/άσθμα	8	16,0
	Καρδιακή ανεπάρκεια	4	8,0
	Νεφρική νόσος	3	6,0
Εμφυτεύσιμες συσκευές	Βηματοδότης	6	12,0
	Απινιδωτής	0	0
Προηγθείσα ηλεκτρική ανάταξη	Ναι	15	30,0



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με κλινικά χαρακτηριστικά που αφορούν την αμιωδαρόνη

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		n	%
Συνοδά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής	Αδυναμία	18	36,0
	Κόπωση	14	28,0
	Ακανόνιστος καρδιακός παλμός	39	78,0
	Ζάλη	9	18,0
	Έλλειψη ενέργειας	5	10,0
	Άισθηση πίεσης στο στήθος	16	32,0
	Δυσκολία αναπνοής	17	34,0
Συχνότητα λήψης αμιωδαρόνης ενδοφλέβια το χρόνο	Μια φορά	15	30,0
	Δύο φορές	27	54,0
	Περισσότερες	8	16,0
Φάρμακα εκτός από την αμιωδαρόνη	Προπαφενόνη	15	30,0
	Φλεκαινίδη	10	20,0
	Σοταλόλη	14	28,0
	Προκαϊναμίδη	1	2,0
	B-αναστολείς	39	78,0
	Ασπιρίνη	12	24,
	Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	22	44,0
	Φάρμακα για τη νόσο του θυρεοειδούς	11	22,0
	Στατίνες	21	42,0
	Αντιπηκτικό	38	76,0
	α-MEA	10	20,0
Αποτελεσματικότητα αμιωδαρόνης	Βελτίωση αρρυθμιών, ναι	38	76,0
	Μείωση συχνότητας εμφάνισης αρρυθμίας, ναι	30	60,0
	Μείωση διάρκειας κάθε επεισοδίου, ναι	31	62,0
Βελτίωση συμπτώματος αδυναμίας	Δεν είχε σύμπτωμα	32	64,0
	Βελτίωση πολύ/πάρα πολύ	18	36,0
Βελτίωση συμπτώματος κόπωσης	Δεν είχε σύμπτωμα	36	72,0
	Βελτίωση πολύ/πάρα πολύ	14	28
Βελτίωση συμπτώματος αισθήματος παλμών	Δεν είχε σύμπτωμα	11	22,0
	Βελτίωση πολύ/πάρα πολύ	39	78,0
Βελτίωση συμπτώματος ζάλης	Δεν είχε σύμπτωμα	41	82,0
	Βελτίωση πολύ/πάρα πολύ	9	18,
Βελτίωση συμπτώματος έλλειψης ενέργειας	Δεν είχε σύμπτωμα	44	88,0
	Βελτίωση πολύ/πάρα πολύ	6	12,0
Βελτίωση συμπτώματος αισθήματος πίεσης στο στήθος	Δεν είχε σύμπτωμα	35	70,0
	Βελτίωση πολύ/πάρα πολύ	15	30,0
Βελτίωση συμπτώματος δυσκολίας της αναπνοής	Δεν είχε σύμπτωμα	33	66,0
	Βελτίωση πολύ/πάρα πολύ	17	34,0
Παρενέργειες μετά από λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	5	10,0
	Όχι	45	90,0

B

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιοδαρόνης σε σχέση με το φύλο

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΦΥΛΟ				p
		Ανδρας		Γυναίκα		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιοδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	9	60,0	6	40,0	0,853
	Δύο	14	51,9	13	48,1	
	Τρεις και περισσότερες	4	50,0	4	50,0	
Μείωση συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	16	53,3	14	46,7	0,569
	Όχι	11	55,0	9	45,0	
Μείωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	14	45,2	17	54,8	0,095
	Όχι	13	68,4	6	31,6	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	2	40,0	3	60,0	0,422
	Όχι	25	55,6	20	44,0	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	22	68,8	10	31,3	<b>0,060</b>
	Μεγάλη βελτίωση	5	27,0	13	72,20,	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	20	55,6	16	44,4	0,483
	Μεγάλη βελτίωση	7	50,0	7	50,00,	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	7	63,6	4	36,4	0,353
	Μεγάλη βελτίωση	20	51,3	19	48,7	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	26	63,4	15	36,6	0,065
	Μεγάλη βελτίωση	1	11,1	8	88,9	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	18	51,4	17	48,6	0,404
	Μεγάλη βελτίωση	9	60,0	6	40,0	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	17	51,5	16	48,5	0,425
	Μεγάλη βελτίωση	10	58,8	7	41,2	

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιοδαρόνης σε σχέση με την ηλικία

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΗΛΙΚΙΑ				p
		<65		65+		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιοδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	3	20,0	12	80,0	0,869
	Δύο	4	14,8	23	85,2	
	Τρεις και περισσότερες	1	12,5	7	87,5	
Μείωση συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	5	16,7	25	83,3	0,599
	Όχι	3	15,0	17	85,0	
Μείωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	6	19,4	25	80,6	0,342
	Όχι	2	10,5	17	89,50	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	0	0	5	100,0	0,401
	Όχι	8	17,8	37	82,2	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	3	9,4	29	90,6	0,098
	Μεγάλη βελτίωση	5	27,8	13	72,2	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	4	11,1	32	88,9	0,140
	Μεγάλη βελτίωση	4	28,6	10	71,4	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	3	27,3	8	72,7	0,236
	Μεγάλη βελτίωση	5	12,8	34	87,2	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	7	17,1	34	82,0	0,555
	Μεγάλη βελτίωση	1	11,1	8	88,9	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	6	17,1	29	82,9	0,549
	Μεγάλη βελτίωση	2	13,3	13	86,7	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	5	15,2	28	84,8	0,558
	Μεγάλη βελτίωση	3	17,6	14	82,4	

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιοδαρόνης σε σχέση με την εκπαίδευση του δείγματος

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ				p
		Πρωτοβ/μιας- Δευτερ/μιας		Τριτοβ/μιας		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιοδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	9	60,0	6	40,0	0,258
	Δύο	15	55,6	12	44,4	
	Τρεις και περισσότερες	7	87,5	1	12,50	
Μείωση συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	16	53,3	14	46,7	0,105
	Όχι	15	75,0	5	25,0	
Μείωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	16	51,6	15	48,4	<b>0,050</b>
	Όχι	15	78,9	4	21,1	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	4	80,0	1	20,0	0,362
	Όχι	27	60,0	18	40,0	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	19	59,4	13	40,6	0,421
	Μεγάλη βελτίωση	12	66,7	6	33,3	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	23	63,9	13	36,1	0,449
	Μεγάλη βελτίωση	8	57,1	6	42,9	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	6	54,5	5	45,5	0,405
	Μεγάλη βελτίωση	25	64,1	14	35,9	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	27	65,9	14	34,1	0,205
	Μεγάλη βελτίωση	4	44,4	5	55,6	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	21	60,0	14	40,0	0,454
	Μεγάλη βελτίωση	10	66,7	5	33,3	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	19	57,6	14	42,4	0,280
	Μεγάλη βελτίωση	12	70,6	5	29,4	

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιωδαρόνης σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση του δείγματος

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ				p
		Αγαμος/διαζευγμ/χήρος		Έγγαμος		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιωδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	6	40,0	9	60,0	<b>0,426</b>
	Δύο	6	22,2	21	77,8	
	Τρεις και περισσότερες	3	37,5	5	62,5	
Μείωση συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	9	30,0	21	70,0	0,620
	Όχι	6	30,0	14	70,0	
Μείωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	9	29,9	22	71,0	0,546
	Όχι	6	31,6	13	68,4	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	2	40,0	3	60,0	0,476
	Όχι	13	28,8	32	71,1	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	6	18,8	26	81,3	<b>0,024</b>
	Μεγάλη βελτίωση	9	50,0	9	50,0	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	10	27,8	26	72,2	0,411
	Μεγάλη βελτίωση	5	35,7	9	64,3	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	5	45,5	6	54,5	0,184
	Μεγάλη βελτίωση	10	25,6	29	74,4	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	11	26,8	30	73,2	0,254
	Μεγάλη βελτίωση	4	44,4	5	55,6	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	12	34,3	23	65,7	0,254
	Μεγάλη βελτίωση	3	20,0	12	80,0	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	10	30,3	23	69,7	0,608
	Μεγάλη βελτίωση	5	29,4	12	70,6	

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιωδαρόνης σε σχέση με το κάπνισμα

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΚΑΠΝΙΣΜΑ				p
		Ναι		Όχι		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιωδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	5	33,3	10	66,7	0,499
	Δύο	9	33,3	18	66,7	
	Τρεις και περισσότερες	1	12,5	7	87,5	
Μείωση συχνότητας κολπικής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	11	36,7	19	63,3	0,173
	Όχι	4	20,0	16	80,0	
Μείωση διάρκειας κολπικής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	9	29,0	22	71,0	0,546
	Όχι	6	31,6	13	68,4	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	1	20,0	4	80,0	0,524
	Όχι	14	31,0	31	68,9	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	10	31,3	22	68,8	0,530
	Μεγάλη βελτίωση	5	27,8	13	72,2	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	12	33,3	24	66,7	0,507
	Μεγάλη βελτίωση	3	21,4	11	78,6	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	5	45,5	6	54,5	0,184
	Μεγάλη βελτίωση	10	25,6	29	74,4	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	12	29,3	29	70,7	0,549
	Μεγάλη βελτίωση	3	33,3	6	66,7	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	10	28,6	25	71,4	0,493
	Μεγάλη βελτίωση	5	33,3	10	66,7	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	9	27,3	24	72,7	0,392
	Μεγάλη βελτίωση	6	35,3	11	64,7	

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιοδαρόνης σε σχέση με την ηλικία έναρξης της αρρυθμίας

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ				p
		≤ 64 ετών		65+		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιοδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	8	53,3	7	46,7	0,949
	Δύο	13	48,1	14	51,9	
	Τρεις και περισσότερες	4	50,0	4	50,0	
Μείωση συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	15	50,0	15	50,0	0,613
	Όχι	10	50,0	10	50,0	
Μείωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	15	48,4	16	51,6	0,500
	Όχι	10	52,6	9	47,4	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	4	80,0	1	20,0	0,174
	Όχι	21	46,7	24	53,3	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	14	43,8	18	56,3	0,189
	Μεγάλη βελτίωση	11	61,1	7	38,9	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	16	44,4	20	55,6	0,173
	Μεγάλη βελτίωση	9	64,3	5	35,7	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	6	54,5	5	45,5	0,500
	Μεγάλη βελτίωση	19	48,7	290	51,3	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	22	53,7	19	46,3	0,232
	Μεγάλη βελτίωση	3	33,3	6	66,7	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	16	45,7	19	54,3	0,269
	Μεγάλη βελτίωση	9	60,0	6	40,0	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	17	51,5	16	48,5	0,500
	Μεγάλη βελτίωση	8	47,1	9	52,9	

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιοδαρόνης σε σχέση με τη διάρκεια σε ώρες του επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ				p
		Έως 20 ώρες		21+ ώρες		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιοδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	6	40,0	9	60,0	0,853
	Δύο	13	48,1	14	51,9	
	Τρεις και περισσότερες	4	50,0	4	50,0	
Μείωση συχνότητας κολπικής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	16	53,3	14	46,7	0,163
	Όχι	7	35,0	13	65,0	
Μείωση διάρκειας κολπικής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	17	54,8	14	45,2	0,095
	Όχι	6	31,6	13	68,4	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	2	40,0	3	60,0	0,578
	Όχι	21	46,7	24	53,3	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	16	50,0	16	50,0	0,323
	Μεγάλη βελτίωση	7	38,9	11	61,1	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	17	47,2	19	52,8	0,517
	Μεγάλη βελτίωση	6	42,9	8	57,1	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	5	45,5	6	54,5	0,620
	Μεγάλη βελτίωση	18	46,2	21	53,8	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	18	43,9	23	56,1	0,394
	Μεγάλη βελτίωση	5	55,6	4	44,4	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	19	54,3	16	45,7	<b>0,067</b>
	Μεγάλη βελτίωση	4	26,7	11	73,3	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	10	30,3	23	69,7	<b>0,002</b>
	Μεγάλη βελτίωση	13	76,5	4	23,5	



ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιωδαρόνης σε σχέση με το είδος της κοιλιακής μαρμαρυγής

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΕΙΔΟΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ				p
		Άλλη		Διαλείπουσα παροξυσμική		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιωδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	7	46,7	8	53,3	0,067
	Δύο	8	29,6	19	70,4	
	Τρεις και περισσότερες	0	0	8	100	
Μείωση συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	9	30,0	21	70,0	0,620
	Όχι	6	30,0	14	70,0	
Μείωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	9	29,0	22	71,0	0,546
	Όχι	6	31,0	13	68,4	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	1	20,0	4	80,0	0,524
	Όχι	14	31,5	31	68,9	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	11	34,4	21	65,6	0,285
	Μεγάλη βελτίωση	4	22,2	14	77,8	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	11	30,6	25	69,4	0,589
	Μεγάλη βελτίωση	4	28,6	10	71,4	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	4	36,4	7	63,6	0,430
	Μεγάλη βελτίωση	11	28,2	28	71,8	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	13	31,7	28	68,3	0,451
	Μεγάλη βελτίωση	2	22,2	7	77,8	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	12	34,3	23	65,7	0,254
	Μεγάλη βελτίωση	3	20,0	12	80,0	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	8	24,2	25	75,8	0,180
	Μεγάλη βελτίωση	7	41,2	10	58,8	

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιοδαρόνης σε σχέση με το προ ηγηθέντος της κοιλιακής μαρμαρυγής συμβάντος

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΠΡΟΗΓΗΘΕΝ ΣΥΜΒΑΝ				p
		Βαρύ γεύμα, χρήση αλκοόλ		Στρεσογόνος κατάσταση/σωμ. κόπωση		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιοδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	6	40,0	9	60,0	0,368
	Δύο	10	67,0	17	63,0	
	Τρεις και περισσότερες	1	12,5	7	87,5	
Μείωση συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	13	43,3	17	56,7	0,079
	Όχι	4	20,0	16	80,0	
Μείωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	10	32,3	21	67,7	0,487
	Όχι	7	36,8	12	63,2	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	1	20,0	4	80,0	0,440
	Όχι	16	35,6	29	64,4	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	11	34,4	21	65,6	0,597
	Μεγάλη βελτίωση	6	33,3	12	66,7	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	11	30,9	25	69,4	0,308
	Μεγάλη βελτίωση	6	42,9	8	57,1	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	5	45,5	6	54,5	0,287
	Μεγάλη βελτίωση	12	30,8	27	69,2	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	14	34,1	27	65,9	0,642
	Μεγάλη βελτίωση	3	33,3	6	66,7	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	12	34,3	23	65,7	0,608
	Μεγάλη βελτίωση	5	33,3	10	66,7	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	12	36,4	21	63,6	0,434
	Μεγάλη βελτίωση	5	29,4	12	70,6	

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιοδαρόνης σε σχέση με την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ				p
		Όχι		Ναι		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιοδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	11	73,3	4	26,7	0,246
	Δύο	16	59,3	11	40,7	
	Τρεις και περισσότερες	3	37,5	5	62,5	
Μείωση συχνότητας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	20	66,7	10	33,3	0,188
	Όχι	10	50,0	10	50,0	
Μείωση διάρκειας κοιλιακής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	18	58,1	13	41,9	0,478
	Όχι	12	63,2	7	36,8	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	4	80,0	1	20,0	0,636
	Όχι	26	57,8	19	42,2	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	21	65,6	11	34,4	0,217
	Μεγάλη βελτίωση	9	50,0	9	50,0	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	22	61,1	14	38,9	0,522
	Μεγάλη βελτίωση	8	57,1	6	42,9	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	3	27,3	8	72,7	<b>0,016</b>
	Μεγάλη βελτίωση	27	69,2	12	30,8	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	27	65,9	14	34,1	0,078
	Μεγάλη βελτίωση	3	33,3	6	66,7	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	22	62,9	13	37,1	0,374
	Μεγάλη βελτίωση	8	53,3	7	46,7	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	17	51,5	16	48,5	0,079
	Μεγάλη βελτίωση	13	76,5	4	23,5	

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιωδαρόνης σε σχέση με την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ				p
		Όχι		Ναι		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιωδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	10	66,7	5	33,3	0,405
	Δύο	15	55,6	12	44,4	
	Τρεις και περισσότερες	3	37,5	5	62,5	
Μείωση συχνότητας κολπικής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	19	63,3	11	36,7	0,161
	Όχι	9	45,0	11	55,0	
Μείωση διάρκειας κολπικής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	20	64,5	11	35,5	0,105
	Όχι	8	42,1	11	57,9	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιωδαρόνης	Ναι	3	60,0	2	40,0	0,616
	Όχι	25	55,6	20	44,4	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	18	56,3	14	43,8	0,597
	Μεγάλη βελτίωση	10	55,6	8	44,4	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	19	52,8	17	47,2	0,340
	Μεγάλη βελτίωση	9	64,3	5	35,7	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	4	36,4	7	63,6	0,127
	Μεγάλη βελτίωση	24	62,5	15	38,5	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	23	56,1	18	43,9	0,629
	Μεγάλη βελτίωση	5	55,6	4	44,4	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	22	62,9	13	37,1	0,119
	Μεγάλη βελτίωση	6	40,0	9	60,0	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιωδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	14	42,4	19	57,6	<b>0,007</b>
	Μεγάλη βελτίωση	14	82,4	3	17,0	

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης κλινικών χαρακτηριστικών της αμιοδαρόνης σε σχέση με την ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης

ΕΙΔΟΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ		ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ				p
		Όχι		Ναι		
		n	%	n	%	
Συχνότητα λήψης αμιοδαρόνης	Μία φορά τον χρόνο	7	46,7	8	53,3	0,143
	Δύο	5	18,5	22	81,5	
	Τρεις και περισσότερες	3	37,5	5	62,5	
Μείωση συχνότητας κολπικής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	8	26,7	22	73,3	0,374
	Όχι	7	35,0	13	65,0	
Μείωση διάρκειας κολπικής μαρμαρυγής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	10	32,3	21	67,7	0,454
	Όχι	5	26,3	14	73,7	
Παρενέργειες από τη λήψη αμιοδαρόνης	Ναι	2	40,0	3	60,0	0,476
	Όχι	13	28,9	32	71,1	
Βελτίωση αδυναμίας με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	10	31,3	22	68,8	0,530
	Μεγάλη βελτίωση	5	27,8	13	72,2	
Βελτίωση κόπωσης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	9	25,0	27	75,0	0,185
	Μεγάλη βελτίωση	6	42,9	8	57,1	
Μείωση του αισθήματος παλμών με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	4	36,4	7	63,6	0,430
	Μεγάλη βελτίωση	11	28,2	28	71,8	
Μείωση του αισθήματος ζάλης με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	13	31,7	28	68,3	0,451
	Μεγάλη βελτίωση	2	22,2	7	77,8	
Μείωση του αισθήματος πίεσης στο στήθος με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	10	28,6	25	71,4	0,493
	Μεγάλη βελτίωση	5	33,3	10	66,7	
Μείωση δυσκολίας της αναπνοής με τη λήψη αμιοδαρόνης	Δεν είχε σύμπτωμα	10	30,3	23	69,7	0,608
	Μεγάλη βελτίωση	5	29,4	12	70,6	

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Σύγκριση της διάρκειας της κοιλιακής μαρμαρυγής σε σχέση με τη λήψη άλλων φαρμάκων

ΕΙΔΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ		ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ				p
		Έως 20 ώρες		21h+		
		n	%	n	%	
Προπαφενόνη	Όχι	17	48,6	18	51,4	0,404
	Ναι	6	40,0	9	60,0	
Φλεκαϊνίδη	Όχι	19	47,5	21	52,5	0,474
	Ναι	4	40,0	6	60,0	
Σοταλόλη	Όχι	18	50,0	18	50,0	0,278
	Ναι	5	35,7	9	64,3	
Β αναστολείς	Όχι	5	45,5	6	54,5	0,620
	Ναι	18	46,2	21	53,8	
Ασπιρίνη	Όχι	18	47,4	20	52,6	0,497
	Ναι	5	41,7	7	58,3	
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	Όχι	10	35,7	18	64,3	<b>0,087</b>
	Ναι	13	59,1	9	40,9	
Αντιθρομβωτικά	Όχι	21	53,8	18	46,2	<b>0,037</b>
	Ναι	2	18,2	9	81,8	
Στατίνες	Όχι	12	41,4	17	58,6	0,315
	Ναι	11	52,4	10	47,6	
ΑΜΕΑ	Όχι	19	47,5	21	52,5	0,474
	Ναι	4	40,0	6	60,0	
Αντιπηκτικά	Όχι	6	50,0	6	50,0	0,503
	Ναι	17	44,7	21	55,3	

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Σύγκριση του είδους της κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τη λήψη άλλων φαρμάκων

ΕΙΔΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ		ΕΙΔΟΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ				p
		Πρωτοεμφανιζ/διαλείπ . Εμμένοσα/μόνιμη		Διαλείπουσα παροξυσμική		
		n	%	n	%	
Προπαφενόνη	Όχι	12	34,3	23	65,7	0,254
	Ναι	3	20,0	12	80,0	
Φλεκαϊνίδη	Όχι	15	37,5	25	62,5	<b>0,018</b>
	Ναι	0	0	10	100	
Σοταλόλη	Όχι	15	41,7	21	58,3	<b>0,002</b>
	Ναι	0	0	14	100	
Β αναστολείς	Όχι	3	27,5	8	72,7	0,570
	Ναι	12	30,8	27	69,2	
Ασπιρίνη	Όχι	11	28,9	27	71,1	0,518
	Ναι	4	33,3	8	66,7	
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	Όχι	7	25,0	21	75,0	0,287
	Ναι	8	36,4	14	63,6	
Αντιθρομβωτικά	Όχι	12	30,8	27	69,2	0,570
	Ναι	3	27,3	8	72,7	
Στατίνες	Όχι	10	34,5	19	65,5	0,311
	Ναι	5	23,8	16	76,2	
ΑΜΕΑ	Όχι	14	35,0	26	65,0	0,121
	Ναι	1	10,0	9	90,0	
Αντιπηκτικά	Όχι	10	83,3	2	16,7	<b>&lt;0,001</b>
	Ναι	5	13,2	33	86,8	

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αμιωδαρόνη είναι ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο που δρα σε πολλαπλά επίπεδα. Έχει απευθείας δράση στους ιοντικούς διαύλους, ανταγωνίζεται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, διαστέλλει τα αγγεία, «ανταγωνίζεται» τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο μυοκάρδιο και τέλος μειώνει τη φλεγμονή. Αυτό όμως που κάνει την αμιωδαρόνη να ξεχωρίζει, είναι η διαφορετική της δράση ανάλογα με την οδό και το χρονικό διάστημα χορήγησης του φαρμάκου. Η φαρμακοκινητική και η άθροιση στους ιστούς του ενεργού μεταβολίτη κατά τη χρόνια χορήγηση, δεν αρκούν για να δικαιολογήσουν τα διαφορετικά αποτελέσματα που επιφέρουν στην καρδιά η οξεία και η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης<sup>60,61</sup>.

Στις μέρες μας, η αμιωδαρόνη είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιαρρυθμικά φάρμακα, λόγω της έλλειψης προαρρυθμικής δράσης και της αποτελεσματικότητάς της απέναντι στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Τα δεδομένα από μεγάλες κλινικές μελέτες όμως, δεν επιβεβαιώνουν την ευεργετική επίδραση της χρόνιας αγωγής με αμιωδαρόνης στην επιβίωση των ασθενών μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι συχνές και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε άλλα όργανα εκτός της καρδιάς, καθιστούν πιο προβληματική την κλινική χρήση της αμιωδαρόνης.

Ένα σημαντικό μειονέκτημα της μακροχρόνιας θεραπείας με αμιωδαρόνη είναι οι συχνές και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιωδαρόνης σε όργανα πέραν της καρδιάς περιορίζουν σημαντικά την κλινική της χρήση. Πιο σημαντικές από αυτές θεωρούνται, η πνευμονική διήθηση, οι διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και η περιφερική νευροπάθεια. Άλλες από αυτές είναι επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς και άλλες επιβάλλουν τη διακοπή της αγωγής. Η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της αμιωδαρόνης εξαρτάται τόσο από την ημερήσια δόση του φαρμάκου όσο και από τη συνολική διάρκεια της θεραπείας.<sup>62</sup>

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ως προς τη βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης το 76% του δείγματος απαντά θετικά και το 60% αναφέρει ότι μειώθηκε η συχνότητα εμφάνισης της κολπικής



μαρμαρυγής όπως επίσης το 62% αναφέρει ότι μειώθηκε η διάρκεια κάθε περιστατικού κολπικής μαρμαρυγής μετά τη λήψη αμιωδαρόνης.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης χαρακτηρίζεται από μείωση της αγωγιμότητας και της διεγερσιμότητας του μυοκαρδίου. Η οξείως χορηγούμενη αμιωδαρόνη αναστέλλει την εκπόλωση του δυναμικού ενέργειας, είτε αυτή μεσολαβείτε μέσω των γρήγορων διαύλων νατρίου είτε μέσω των αργών διαύλων ασβεστίου τύπου L. Η αναστολή των προς τα έξω ρευμάτων του νατρίου εξαρτάται στενά από το δυναμικό και τη συχνότητα διέγερσης του μυοκαρδίου. Για το λόγο αυτό, η δράση της αμιωδαρόνης γίνεται πιο εμφανής σε υψηλές συχνότητες καρδιακής λειτουργίας και κάτω από συνθήκες όπου το δυναμικό στη φάση της ηρεμίας είναι σχετικά εκπολωμένο. Η αναστολή των τύπου L διαύλων ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έντασης του δυναμικού ενέργειας, της κλίσης της κυματομορφής στη φάση 4 του δυναμικού και τέλος του ρυθμού της βηματοδοτικής δραστηριότητας των κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό, η οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης καταστέλλει τον αυτοματισμό.<sup>61,63,64</sup>

Επίσης από τη στατιστική ανάλυση βρέθηκε ότι τα άτομα στα οποία η διάρκεια του επεισοδίου της κολπικής μαρμαρυγής είναι πάνω από 21 ώρες συχνότερα αναφέρουν λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Η ίδια ομάδα αναφέρει συχνότερα λιγότερη βελτίωση στη δυσκολία της αναπνοής

Η μεγάλη δομική ομοιότητα ανάμεσα στα μόρια της θυροξίνης και της αμιωδαρόνης είναι από μόνη της ικανή να δημιουργήσει υπόνοιες για τη σχέση που μπορεί να υπάρχει ανάμεσά τους.<sup>65</sup> Όσον αφορά τη δράση τους, τα αποτελέσματα της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης στην καρδιά έχουν πολλά κοινά σημεία με αυτά 69 του υποθυρεοειδισμού. Η παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας και της ανερέθιστης περιόδου του μυοκαρδίου<sup>66</sup>, η βραδυκαρδία<sup>67</sup>, η μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο, η μείωση της δραστηριότητας της Ca<sup>2+</sup>-ATPάσης<sup>68</sup>, η αναστολή της λειτουργίας της αντλίας Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup><sup>69</sup>, η έκφραση συγκεκριμένων ισόμορφων της μυοσίνης<sup>68,70</sup> και τέλος η μείωση του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων στα μυοκαρδιακά κύτταρα<sup>71</sup> είναι φαινόμενα που παρατηρούνται και στις δύο περιπτώσεις. Με αφορμή αυτά τα στοιχεία μπορεί να υποθέσει κανείς ότι ένας σημαντικό μηχανισμός δράσης της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης είναι η δημιουργία συνθηκών υποθυρεοειδισμού σε επίπεδο ιστού. Επιπλέον μελέτες βασισμένες σε

πειραματικά μοντέλα επίκτητου υποθυρεοειδισμού και σε πρωτόκολλα χορήγησης θυρεοειδικών ορμονών, έριξαν φως και επιβεβαίωσαν στην πλειονότητά τους την παραπάνω υπόθεση.<sup>72,73</sup> Πράγματι, μετά από μελέτες σε ινδικά χοιρίδια η ερευνητική ομάδα του Talajic κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, η εκδήλωση τύπου III δράσης και βραδυκαρδίας μετά από χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης δεν είναι εφικτή όταν συνυπάρχει διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας.<sup>74</sup> Η χορήγηση της δεσεθυλ- αμιωδαρόνης παράτεινε τη διάρκεια των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας αλλά και του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc) σε απομονωμένες καρδιές ινδικών χοιριδίων, αλλά η προσθήκη τριϊωδοθυρονίνης στο διάλυμα ανέστειλε την όποια δράση του ενεργού μεταβολίτη στην επαναπόλωση των κοιλιών.<sup>75</sup> Κάποιες μελέτες όμως αμφισβήτησαν τη σχέση αυτή, καταδεικνύοντας ότι ο ανταγωνισμός της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών από το φάρμακο δεν συνιστά τον κύριο μηχανισμό δράσης του. Σε κουνέλια που είχαν υποστεί θυρεοειδεκτομή, η θεραπεία με αμιωδαρόνη παράτεινε την επαναπόλωση του μυοκαρδίου και το μήκος 70 κύκλου του φλεβοκόμβου στον ίδιο βαθμός όπως και στα φυσιολογικά ζώα. Σε επίμυες οι Lambert και συνεργάτες (70) διαπίστωσαν ότι η τύπου III δράση της χρόνιας αγωγής με αμιωδαρόνη στο κοιλιακό μυοκάρδιο έμεινε ανεπηρέαστη από παρεμβάσεις στη θυρεοειδική λειτουργία προς την κατεύθυνση του υπο- ή του υπέρθυρεοειδισμού.<sup>61</sup>

Το 2016, οι Diederichsen *et al* δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη, διπλότυφλη, κλινική μελέτη με κύριο σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας αμιωδαρόνης συνολικής διάρκειας 8 εβδομάδων στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος μεταξύ ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που έχουν υποβληθεί σε διαδικασία κατάλυσης. Το δείγμα αποτελούνταν από 212 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδικασία κατάλυσης σε δύο διαφορετικά κέντρα υγείας, και διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες με τυχαίο τρόπο. Η πρώτη ομάδα έλαβε χορήγηση από το στόμα αμιωδαρόνης για συνολικά 8 εβδομάδες, και η δεύτερη ομάδα έλαβε placebo θεραπεία για το ίδιο χρονικό διάστημα. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος διεξήχθη τόσο κατά την έναρξη της έρευνας, όσο και έναν, 3 και 6 μήνες ύστερα από την έναρξη της θεραπείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις της αμιωδαρόνης στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος<sup>39</sup>. Η ομάδα των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη παρουσίασε υψηλότερες τιμές στις TSH, T4 και fT4 ύστερα από 1 και 3 μήνες, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε τη θεραπεία placebo, ενώ χαμηλότερες ήταν

και οι τιμές των fT3 και T3 στην ομάδα της αμιωδαρόνης. Σε όλες τις περιπτώσεις, η επαγόμενη από την αμιωδαρόνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου ήταν υψηλότερη ύστερα από 1 μήνα, χαμηλότερη ύστερα από 3 μήνες, ενώ στους 6 μήνες δεν υπήρχε καμία απολύτως διαφορά με τις αρχικές μετρήσεις, πριν τη θεραπεία των ασθενών. Συνολικά, λοιπόν, δείχθηκε ότι η αμιωδαρόνη έχει μια σημαντική επίδραση στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου μόνο ύστερα από έναν μήνα, και η λειτουργία του θυρεοειδούς επανέρχεται γρήγορα ύστερα από τη διακοπή της αμιωδαρόνης. Ως εκ τούτου, η χορήγηση αμιωδαρόνης για σύντομο σχετικά διάστημα μπορεί να είναι ασφαλής για τους ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου<sup>39</sup>.

Βρέθηκε ότι οι γυναίκες μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης αναφέρουν σε μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωση του συμπτώματος αδυναμία, ομοίως και στο σύμπτωμα ζάλη.. Ο λόγος της διαφοράς αυτής που σχετίζεται με το φύλο δεν είναι γνωστός, αλλά ενδεχομένως να γίνεται με τη μεσολάβηση ορμόνης του φύλου. Έτσι, συνιστάται η προσεκτική ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του διορθωμένου διαστήματος QTc και η αποφυγή του φαρμάκου σε ασθενείς με πολλαπλούς προδιαθεσικούς παράγοντες της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, γυναικείο φύλο, ΚΕΑΚ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, βραδυκαρδία, μακρό QT στο αρχικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία και νεφρική ανεπάρκεια).<sup>76</sup>

Τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν διαλείπουσα κολπική μαρμαρυγή βρέθηκε ότι συχνότερα παίρνουν περισσότερες από 3 φορές το χρόνο αμιωδαρόνη ενδοφλεβίως. Επίσης η ίδια ομάδα εκτός από την αμιωδαρόνη συχνότερα παίρνει φλεκαϊνίδη, όπως επίσης και σοταλόλη και συχνότερα παίρνει αντιπηκτικά.

Σε ασθενείς με χρόνια ανθεκτική στη φαρμακευτική θεραπεία ΚΜ (δηλαδή ανθεκτική στην κινιδίνη ή στη σοταλόλη), μια μεταανάλυση μελετών στις οποίες έγινε ειδική σύγκριση της αμιωδαρόνης με τη φλεκαϊνίδη ως προς τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού, στους 3 και 12 μήνες, βρέθηκε ότι η αμιωδαρόνη ήταν πιο αποτελεσματική και καλά ανεκτή με ισοδύναμη συχνότητα απόσυρσης ασθενών με αυτή της φλεκαϊνίδης. Σε μια επακόλουθη μεγαλύτερη συγκριτική μελέτη, στην Καναδική Μελέτη της Κολπικής Μαρμαρυγής, βρέθηκε ότι η αμιωδαρόνη ήταν ανώτερη από την προπαφενόνη και τη σοταλόλη για τη διατήρηση του

φλεβοκομβικού ρυθμού. Έτσι, για τη χρόνια θεραπεία συντήρησης της ΚΜ, η αμιωδαρόνη έχει καθιερωθεί ως το αντιαρρυθμικό με την υψηλότερη αποτελεσματικότητα. Η αμιωδαρόνη είναι ασφαλής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, ακόμη και όταν το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είναι μεγαλύτερο από 1,4cm.<sup>76</sup>

Τέλος, η ενδοφλέβια χορήγηση αμιωδαρόνης οδήγησε σε αλλεργική αντίδραση ή σε κάποια ανεπιθύμητη παρενέργεια στο 16% των ασθενών του δείγματος, και οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν η ζάλη και ο έμετος, η δύσπνοια, η βραδυαρρυθμία, και το δερματικό εξάνθημα. Το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν αρκετά μικρότερο από εκείνο των παρενεργειών λόγω χρόνιας λήψης της αμιωδαρόνης που βρέθηκε σε αναδρομική μελέτη με δείγμα 122 ασθενείς μέσης ηλικίας 65,8 ετών όπου παρενέργειες ανιχνεύθηκαν στο 37,7% των ασθενών που έλαβαν αμιωδαρόνη, ενώ οι παρενέργειες που καταγράφηκαν στην παρούσα έρευνα φαίνεται να είναι πολύ πιο ήπιες από εκείνες που έχουν συσχετιστεί με την χρόνια λήψη αμιωδαρόνης σε άλλες έρευνες. Συγκεκριμένα, οι παρενέργειες που έχουν συσχετιστεί με την λήψη αμιωδαρόνης είναι η διάμεση πνευμονία, η θυρεοτοξίκωση, η βραδυκαρδία, ενώ, παράλληλα, η αμιωδαρόνη παρουσιάζει υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας.<sup>44,51,53</sup>

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

- Το μικρό δείγμα αποτελεί έναν από τους πλέον περιοριστικούς παράγοντες της μελέτης
- Επίσης, η αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης μελετήθηκε μόνο σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή.
- Το δείγμα δεν ήταν αντιπροσωπευτικό για τον πληθυσμό των ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και το δείγμα ήταν ευκολίας

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι όταν η κολπική μαρμαρυγή επιμένει πάνω από είκοσι ώρες οι ασθενείς προσέρχονται για αντιμετώπιση στο

νοσοκομείο. Επίσης, βρέθηκε ότι η αμιωδαρόνη βελτιώνει τα συμπτώματα της κολπικής μαρμαρυγής στατιστικά σημαντικά όπως είναι ο ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, η αδυναμία και η κόπωση και η δυσκολία στην αναπνοή. Τα επεισόδια της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής επηρεάζονται από οργανικούς, φαρμακευτικούς και στρεσογόνους παράγοντες.

Συνολικά, λοιπόν, η λήψη αμιωδαρόνης οδηγεί σε βελτίωση των αρρυθμιών, σε μείωση της συχνότητας των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής, σε μείωση της διάρκειας κάθε περιστατικού κολπικής μαρμαρυγής και σε βελτίωση συγκεκριμένων συμπτωμάτων, όπως είναι η αίσθηση πίεσης στο στήθος και η δυσκολία αναπνοής. Επίσης, ο χρόνος έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής συσχετίστηκε με τη βελτίωση των αρρυθμιών ύστερα από τη λήψη αμιωδαρόνης και με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής ύστερα από τη λήψη της αμιωδαρόνης

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΧΡΟΝΟ ΕΝΑΡΞΗΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνή αρρυθμία και χαρακτηρίζεται από κύματα που μεταδίδονται σε διαφορετικές κατευθύνσεις και προκαλούν αποδιοργάνωση της κολπικής εκπόλωσης χωρίς αποτελεσματική κολπική συστολή. Η αμιωδαρόνη είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιαρρυθμικά φάρμακα.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της αμιωδαρόνης σε σχέση με τον χρόνο έναρξης της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.

**Υλικό και Μέθοδος:** Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 50 ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή που νοσηλεύονταν στο ΝΙΜΤΣ Αθηνών, από Ιανουάριο του 2019 έως και Δεκέμβριο του 2019 και στα οποία χορηγήθηκε ενδοφλεβίως αμιωδαρόνη. Τα στοιχεία καταχωρούνταν σε ειδικά διαμορφωμένο δελτίο καταγραφής το οποίο περιελάμβανε δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Εφαρμόστηκε η στατιστική δοκιμασία  $\chi^2$ -test και το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05.

**Αποτελέσματα:** Από το δείγμα της μελέτης το 54% ήταν άνδρες και το 84,0% είχε ηλικία πάνω από 65 ετών. Το 30% ήταν καπνιστές και στο 50% η κολπική μαρμαρυγή εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην ηλικία κάτω των 64 ετών. Η μέγιστη διάρκεια του επεισοδίου τη κολπικής μαρμαρυγής στο 46% του δείγματος ήταν κάτω από 20 ώρες και ως προς το είδος της κολπικής μαρμαρυγής στο 70% ήταν διαλείπουσα παροξυσμική. Τα άτομα που η διάρκεια της παροξυσμικής μαρμαρυγής διαρκούσε περισσότερο από 20 ώρες έπαιρναν περισσότερες φορές αμιωδαρόνη, αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά,  $p=0,853$ . Οι γυναίκες μετά τη λήψη της αμιωδαρόνης αναφέρουν σε μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωση του συμπτώματος αδυναμία,  $p=0,006$ , ομοίως και στο σύμπτωμα ζάλη,  $p=0,006$ . Τα άτομα στα οποία η διάρκεια του επεισοδίου της κολπικής μαρμαρυγής είναι πάνω από 21 ώρες συχνότερα αναφέρουν λήψη αντιθυροειδικών φαρμάκων και αναφέρουν συχνότερα λιγότερη βελτίωση στη δυσκολία της αναπνοής  $p=0,002$ . Τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν διαλείπουσα κολπική μαρμαρυγή παίρνουν

περισσότερες από 3 φορές το χρόνο αμιωδαρόνη ενδοφλεβίως  $p=0.067$ . Επίσης η ίδια ομάδα εκτός από την αμιωδαρόνη συχνότερα παίρνει φλεκαϊνίδη  $p=0,018$ , όπως επίσης και σοταλόλη  $p=0,002$ . Τα άτομα τα οποία αναφέρουν στο ιστορικό τους στεφανιαία νόσο δεν παρουσιάζουν μεγάλη βελτίωση στον ακανόνιστο καρδιακό παλμό  $p=0,016$ , ενώ οι διαβητικοί αναφέρουν μικρότερο βαθμό βελτίωσης στη δυσκολία της αναπνοής μετά τη χορήγηση της αμιωδαρόνης,  $p=0,007$ .

**Συμπέρασμα:** Η χορήγηση της αμιωδαρόνης φαίνεται να βελτιώνει τα συμπτώματα της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής, αλλά και τη συχνότητα των επεισοδίων της.

**Λέξεις – Κλειδιά:** αμιωδαρόνη, κολπική μαρμαρυγή, αποτελεσματικότητα, χρόνος έναρξης

## RESULT OF AMIODARONIS IN RELATIONSHIP WITH THE TIME OF THE BEGINNING OF THE PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

### ABSTRACT

**Introduction:** Atrial fibrillation is a common arrhythmia and is characterized by waves that propagate in different directions and cause disorganization of the atrial depolarization without effective atrial contraction. Amiodarone is one of the most commonly used antiarrhythmic drugs.

**Purpose:** The aim of this study is to investigate the effectiveness of amiodarone in relation to the time of onset of paroxysmal atrial fibrillation.

**Material and Method:** The study sample consisted of 50 patients with paroxysmal atrial fibrillation who were hospitalized in NIMTS of Athens, from January 2019 to December 2019 and who were given intravenous amiodarone. The data were recorded in a specially designed recording card which included demographic and clinical features of the sample. The  $\chi^2$ -test statistical test was applied and the significance level was set at 0.05.

**Results:** Of the study sample, 54% were men and 84.0% were over 65 years old. 30% were smokers and 50% had atrial fibrillation for the first time under the age of 64. The maximum duration of the atrial fibrillation episode in 46% of the sample was less than 20 hours and in terms of the type of atrial fibrillation in 70% it was intermittent paroxysmal. People with a duration of paroxysmal ejaculation lasting more than 20 hours were more likely to receive amiodarone, but without a statistically significant difference,  $p = 0.853$ . Women after taking amiodarone report a higher rate of improvement in symptom weakness,  $p = 0.006$ , as well as dizziness,  $p = 0.006$ . People in whom the duration of the atrial fibrillation episode is more than 21 hours more often report taking antithyroid drugs and more often report less improvement in breathing difficulty  $p = 0.002$ . People with intermittent atrial fibrillation receive amiodarone intravenously more than 3 times a year  $p = 0.067$ . Also, in addition to amiodarone, the same group most often takes plekainide  $p = 0.018$ , as well as sotalol  $p = 0.002$ . People who report a history of coronary heart disease do not show much improvement in irregular heartbeat  $p = 0.016$ , while diabetics report less improvement in respiratory distress after administration of amiodarone,  $p = 0.007$ .



**Conclusion:** Amiodarone administration appears to improve the symptoms of paroxysmal atrial fibrillation, as well as the frequency of its episodes.

**Keywords:** amiodarone, atrial fibrillation, efficacy, start time.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Zimetbaum, P. Atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, 2017, **166**(5), pp.ITC33-ITC48.
2. Ravens, U., Odening, K.E. Atrial fibrillation: Therapeutic potential of atrial K<sup>+</sup> channel blockers. *Pharmacology & therapeutics*, 2017, **176**, pp.13-21.
3. Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Le Heuzey, J.Y., Kay, G.N., Lowe, J.E., Olsson, S.B., Prystowsky, E.N., Tamargo, J.L., Wann, S., Smith, S.C., Jacobs, A.K., Adams, C.D., Anderson, J.L., Antman, E.M., Halperin, J.L., Hunt, S.A., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B., Priori, S.G., Blanc, J.J., Budaj, A., Camm, A.J. *et al.* ACC / AHA / ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2006, **114**(7), pp.e257-354.
4. Gutierrez, C., Balnchard, D.G. Atrial fibrillation: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 2011, **83**(1), pp.61-68.
5. Papiris, S.A., Triantafillidou, C., Kolilekas, L., Markoulaki, D., Manali, E.D. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Safety*, 2010, **33**(7), pp.539-558.
6. Teerakanov, J., Tantrachoti, P., Chariyawong, P., Nugent, K. Acute amiodarone pulmonary toxicity after surgical procedures. *The American Journal of the medical sciences*, 2016, **352**(6), pp.646-651
7. Mitric, G., Udy, A., Bandeshe, H., Clement, P., Boots, R. Variable use of amiodarone is associated with a greater risk of recurrence of atrial fibrillation in the critically ill. *Critical Care*, 2016, **20**, pp.90.
8. Gutierrez, C., Balnchard, D.G. Diastolic Heart Failure: Challenges of Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2004 Jun 1;69(11):2609-2617.
9. Vamos, M., Hohnloser, S.H. Amiodarone and dronedarone: An update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2016. **26**(7), pp.597-602.

10. Reddy, V., Taha, W., Kundumadam, S., Khan, M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart Journal*, 2017, **69**(4), pp.545-550.
11. Lam, A., Goulouti, E., Roten, L. The search for atrial fibrillation and its impact on public health. *Swiss medical weekly*, 2017, **147**, pp.w14447.
12. Buccelletti, F., Di Soma, S., Iacomini, P., Galante, A., Pugliese, F., Alegiani, F., Bertazzoni, G., Marsiliani, D., Carroccia, A., Granato, A., Calabro, G., Legramante, J.M., Zuccala, G., Franceschi, F. Assessment of baseline characteristics and risk factors among Emergency Department patients presenting with recent onset atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2013, **17**(S1), pp.22-27.
13. Kallistratos, M.S., Poulimenos, L.E., Manolis, A.J. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacological Research*, 2018, **128**, pp.322-326.
14. Charlemagne, A., Blacher, J., Cohen, A., Collet, J.P., Dievart, F., de Groote, P., Hanon, O., Leenhardt, A., Pinel, J.F., Pisica – Donose, G., Le Heuzey, J.Y. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Archives of cardiovascular diseases*, **104**(2), 2011, pp.115-124.
15. Ko, D., Rahman, F., Schnabel, R.B., Yin, X., Benjamin, E.J., Christophersen, I.E. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nature Reviews Cardiology*, 2016, **13**, pp.321-332.
16. Chatterjee, S., Bavishi, C., Sardar, P., Agarwal, V., Krishnamoorthy, P., Grodzicki, T., Messerli, F.H. Meta – analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *American Journal of Cardiology*, 2014, **114**, pp.1049-1052.
17. Conen, D., Tedrow, U.B., Koplan, B.A., Glynn, R.J., Buring, J.E., Albert, C.M. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*, 2009, **119**, pp.2146-2152.
18. Frost, L., Vestergaard, P., Mosekilde, L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population – based study. *Archives of Internal Medicine*, 2004, **164**(15), pp.1675-1678.

19. Kirchhof ,P., et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012 Jan; 14(1): 8–27
20. Reddy, V., Taha, W., Kundumadam, S., Khan, M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart Journal*, 2017, **69**(4), pp.545-550.
21. Kirchhof ,P., et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. Practice Guideline. *Eur J Cardiothorac Surg*,. 2016 Nov;50(5):e1-e88.
22. Burris, J.M., Subramanian, A., Sansgiry, S., Palacio, C.H., Bakaeen, F.G., Awad, S.S. Perioperative atrial arrhythmias in noncardiothoracic patients: a review of risk factors and treatment strategies in the veteran population. *American Journal of surgery*, 2010, **200**(5), pp.601-605.
23. Seguin, P., Signouret, T., Laviolle, B., Branger, B., Malledant, Y. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit. *Critical care medicine*, 2004, **32**(3), pp.722-726.
24. Batra, G., Svennblad, B., Held, C., Jernberg, T., Johanson, P., Wallentin, L., Oldgren, J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*, 2016, **102**(12), pp.926-933.
25. Tsagalis, G., Bakirtzi, N., Manios, E., Chouliaras, I., Papagiannidou, P., Stamellou, E., Akrivos, T., Makris, F., Psimenou, E., Koutroubas, G., Xinou, K., Vemmos, K. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece. *Artificial Organs*, 2011, **35**(10), pp.916-922.
26. Abdul – Kadir, N.A., Mat Safri, N., Othman, M.A. Atrial fibrillation classification and association between the natural Συχνότητα and the autonomic nervous system. *International Journal of Cardiology*, 2016, **222**, pp.504-508.
27. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S., Dobrev, D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulation Research*, 2014, **114**, pp.1483-1499.

28. Buchwald, F., Norrving, B., Petersson, J. Atrial fibrillation in transient ischemic attack versus ischemic stroke. *Stroke*, 2016, **47**, pp.2456-2461.
29. Sposato, L.A., Cipriano, L.E., Saposnik, G., Vargas, E.R., Riccio, P.M., Hachinski, V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta – analysis. *The Lancet*, 2015, **14**(4), pp.377-387.
30. Lowres, N., Neubeck, L., Redfern, J., Freedman, S.B. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thrombosis and Haemostasis*, 2013, **110**(02), pp.213-222.
31. Friberg, L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti – arrhythmic drugs. *American Heart Journal*, 2018, **205**, pp.118-127.
32. Haverkamp, W., Israel, C., Parwani, A. Clinical aspects of treatment with amiodarone. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, 2017, **28**(3), pp.307-316.
33. Jaworski, K., Walecka, I., Rudnicka, L., Gnatowski, M., Kosior, D.A. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Medical science monitor*, 2014, **20**, pp.2369-2372.
34. January, C.T., Wann, L.S., Alpert, J.S., Calkins, H., Cigarroa, J.E., Cleveland, J.C., Conti, J.B., Ellinor, P.T., Ezekowitz, M.D., Field, M.E., Murray, K.T., Sacco, R.L., Stevenson, W.G., Tchou, P.J., Tracy, C.M., Yancy, C.W., ACC / AHA Task Force Members. 2014 AHA / ACC / HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014, **130**(23), pp.2071-2104.
35. Epstein, A.E., Olshansky, B., Naccarelli, G.V., Kennedy, J.I., Murphy, E.J., Goldschlager, N. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *The American Journal of medicine*, 2016, **129**(5), pp.468-475.
36. Hrudikova Vyskocilova, E., Grundmann, M., Duricova, J., Kacirova, I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose / concentration. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky*, 2017, **161**(2), pp.134-143.

37. Shiga, T., Tanaka, T., Irie, S., Hagiwara, N., Kasanuki, H. Pharmacokinetics of intravenous amiodarone and its electrocardiographic effects on healthy Japanese subjects. *Heart Vessels*, 2011, **26**(3), pp.274-281.
38. Inoue, K., Saito, J., Kondo, T., Miki, K., Sugisawa, C., Tsurutani, Y., Hasegawa, N., Kowase, S., Kakuta, Y., Omura, M., Nishikawa, T. Amiodarone – induced thyrotoxicosis with cardiopulmonary arrest. *Internal Medicine*, 2018, **57**(1), pp.59-63.
39. Diederichsen, S.Z., Darkner, S., Chen, X., Johannesen, A., Pehrson, S., Hansen, J., Feldt – Rasmussen, U., Svendsen, J.H. (2016). Short – term amiodarone treatment for atrial fibrillation after catheter ablation induces a transient thyroid dysfunction: Results from the placebo – controlled, randomized AMIO – CAT trial. *European Journal of internal medicine*, 2016, **33**, pp.36-41.
40. Yamato, M., Wada, K., Fujimoto, M., Hosomi, K., Hayashi, T., Oita, A., Takada, M. Association between N – desethylamiodarone / amiodarone ratio and amiodarone – induced thyroid dysfunction. *European journal of clinical pharmacology*, 2017, **73**(3), pp.289-296.
41. Yamato, M., Wada, K., Fujimoto, M., Hosomi, K., Hayashi, T., Oita, A., Takada, M. Association between N – desethylamiodarone / amiodarone ratio and amiodarone – induced thyroid dysfunction. *European journal of clinical pharmacology*, 2017, **73**(3), pp.289-296.
42. Flaker, G., Lopes, R.D., Hylek, E., Woidyla, D.M., Thomas, L., Al – Khatib, S.M., Sullivan, R.M., Hohnloser, S.H., Garcia, D., Hanna, M., Amerena, J., Harjola, V.P., Dorian, P., Avezum, A., Keltai, M., Wallentin, L., Granger, C.B., ARISTOTLE Committees and Investigators. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, **64**(15), pp.1541-1550.
43. Darkner, S., Chen, X., Hansen, J., Pehrson, S., Johannesen, A., Nielsen, J.B., Svendsen, J.H. Recurrence of arrhythmia following short – term oral Amiodarone after Catheter ablation for atrial fibrillation: a double – blind, randomized, placebo – controlled study (AMIO – CAT trial). *European Heart Journal*, **35**(47), 2014, pp.3356-3364

44. Koike, H., Fujino, T., Koike, M., Shinohara, M., Kitahara, K., Kinoshita, T., Yuzawa, H., Suzuki, T., Sato, H., Fukunaga, S., Kobayashi, K., Ikeda, T. Obesity is associated with the development of interstitial pneumonia under long – term administration of amiodarone in refractory atrial fibrillation patients. *International Heart Journal*, 2016, **57**(1), pp.30-34.
45. Vilvanathan, V.K., Srinivas Prabhavathi Bhat, B.C., Nanjappa, M.C., Pandian, B., Bagi, V., Kasturi, S., Bandimida, S.K. A randomized placebo – controlled trial with amiodarone for persistent atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis after successful balloon mitral valvuloplasty. *Indian Heart Journal*, 2016, **68**(5), pp.671-677.
46. Ad, N., Holmes, S.D., Shuman, D.J., Pritchard, G., Miller, C.E. Amiodarone after surgical ablation for atrial fibrillation: Is it really necessary? A prospective randomized controlled trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2016, **151**(3), pp.798-803.
47. Kettering, K., Gramley, F. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation: Beneficial effect of a short – term adjunctive amiodarone therapy on the long – term outcome. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, 2018, **29**(1), pp.133-140.
48. Camm, A.J., Capucci, A., Hohnloser, S.H., Torp – Pedersen, C., Van Gelder, I.C., Mangal, B., Beatch, G., AVRO investigators. A randomized active – controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent – onset atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, **57**(3), pp.313-321.
49. Qin, D., Leef, G., Alam, M.B., Rattan, R., Munir, M.B., Patel, D., Khattak, F., Adelstein, E., Jain, S.K., Saba, S. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs for rhythm control of atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*, 2016, **67**(5), pp.471-476.
50. Wang, W., Mei, Y.Q., Yuan, X.H., Feng, X.D. Clinical efficacy of epicardial application of drug – releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2016, **151**(1), pp.80-85.
51. Shibata, S.C., Uchiyama, A., Ohta, N., Fujino, Y. Efficacy and Safety of Landiolol compared to amiodarone for the management of postoperative

- atrial fibrillation in intensive care patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2016, **30**(2), pp.418-422.
52. Di Biase, L., Mohanty, P., Mohanty, S., Santangeli, P., Trivedi, C., Lakkireddy, D., Reddy, M., Jais, P., Themistoclakis, S., Dello Russo, A., Casella, M., Pelargonio, G., Narducci, M.L., Schweikert, R., Neuzil, P., Sanchez, J., Horton, R., Beheiry, S., Hongo, R., Hao, S., Rossillo, A., Forleo, G., Tondo, C., Burkhardt, J.D., Haissaguerre, M., Natale, A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: Results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*, 2016, **133**(17), pp.1637-1644.
53. Johnson, S.M., Brophy, J.M. Mortality risk of sotalol and amiodarone for post – CABG atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, 2016, **214**, pp.502-507
54. Mussigbrodt, A., John, S., Kosiuk, J., Richter, S., Hindricks, G., Bollmann, A. Vernakalant – facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug – enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace*, 2016, **18**(1), pp.51-56.
55. Kamali, A., Sanatkar, A., Sharifi, M., Moshir, E. Evaluation of amiodarone versus metoprolol in treating atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Interventional medicine & Applied Science*, 2017, **9**(2), pp.51-55.
56. Tsanaxidis, N., Aldonidis, I., Hatziefthimiou, A., Daskalopoulou, S.S., Giamouzis, G., Triposkiadis, F., Skoularigis, I. Ranolazine added to amiodarone facilitates earlier conversion of atrial fibrillation compared to amiodarone – only therapy. *Pacing and clinical electrophysiology*, 2017, **40**(4), pp.372-378.
57. Bonora, A., Turcato, G., Franchi, E., Taioli, G., Dilda, A., Zerman, G., Maccagnani, A., Pistorelli, C., Olivieri, O. Efficacy and safety in pharmacological cardioversion of recent – onset atrial fibrillation: a propensity score matching to compare amiodarone vs class IC antiarrhythmic drugs. *Internal and emergency medicine*, 2017, **12**(6), pp.853-859.



58. Σωτηρόπουλος Η, Γκατζούλης Κ. Υπερκοιλιακές Αρρυθμίες. Παθήσεις της Καρδιάς. Στεφανάδης Χ. Έκδοση 2<sup>η</sup>.: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2005
59. European Heart Rhythm Association (EHRA); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2010, 31, 2369–2429.
60. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997;35(1): 13-29.
61. Αγγελάκη Μ. Συγκριτική μελέτη της επίδρασης της χορήγησης αμιωδαρόνης και δρονεδαρόνης στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πειραματική μελέτη
62. Roden D. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*: The McGraw-Hill Companies; 2001
63. Chen F, Wetzel GT, Cho P, et al. Mechanisms of amiodarone-induced inhibition of Ca<sup>2+</sup> current in isolated neonatal rabbit ventricular myocytes. *J Investig Med* 1996;44(9):583-589
64. Varrò A, Virag L, Papp JG. Comparison of the chronic and acute effects of amiodarone on the calcium and potassium currents in rabbit isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1996; 117(6):1181-1186
65. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001 ;22(2):240-254.
66. Liu PM, Zhang XM, Wu W, et al. Comparison of cardiac electrophysiologic effects of experimental hypothyroidism and chronic oral amiodarone administration in dogs. *Chin Med J (Engl)* 1994;107(5):375-379.
67. Yin YL, Perret GY, Nicolas P, et al. In vivo effects of amiodarone on cardiac beta-adrenoceptor density and heart rate require thyroid hormones. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(4):541-545.
68. Bagchi N, Brown TR, Schneider DS, et al. Effect of amiodarone on rat heart myosin isoenzymes. *Circ Res* 1987;60(4):621-625
69. Forini F, Nicolini G, Balzan S, et al. Amiodarone inhibits the 3,5,3'-triiodothyronine-dependent increase of sodium/potassium adenosine triphosphatase activity and concentration in human atrial myocardial tissue. *Thyroid* 2004;14(7):493- 499

70. Wiegand V, Wagner G, Kreuzer H. Hypothyroid-like effect of amiodarone in the ventricular myocardium of the rat. *Basic Res Cardiol* 1986;81(5):482-488.189
71. Vassy R, Starzec A, Yin Y, et al. Amiodarone has exclusively non-genomic action on cardiac beta-adrenoceptor regulation. *Eur J Pharmacol* 2000;408(3):227- 232.
72. Drvota V, Haggblad J, Blange I, et al. The effect of amiodarone on the beta-adrenergic receptor is due to a downregulation of receptor protein and not to a receptor-ligand interaction. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255(2):515-520.
73. Patterson E, Schlafer M, Walden KM, et al. Changes in cardiac muscle function and biochemistry produced by long-term amiodarone and amiodarone + triiodothyronine administration in the rabbit. *Pharmacology* 1987;35(3): 130-140.
74. Talajic M, Nattel S, Davies M, et al. Attenuation of class 3 and sinus node effects of amiodarone by experimental hypothyroidism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(3):447-450.
75. Drvota V, Blange I, Haggblad J, et al. Desethylamiodarone prolongation of cardiac repolarization is dependent on gene expression: a novel antiarrhythmic mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(4):654-661
76. ΚουδούνηΣ Γ., Ασημάκης Γ., Κοσμοπούλου Σ., Κλουφέτος Π., Κωστάκης Γ., Δημόπουλος Δ., και συν. Αντιαρρυθμικά φάρμακα στη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής Χρόνια προληπτική θεραπεία. *ΙΑΤΡΙΚΟ ΒΗΜΑ • ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2007*

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**