

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και μετεγχειρητική
κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη
καρδιοχειρουργική επέμβαση**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:

ΝΙΚΟΛΕΤΑ ΝΤΑΛΑΡΙΖΟΥ

ΑΘΗΝΑ

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ, 2023

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

της Μεταπτυχιακής. Φοιτήτριας Νικολέτας Νταλαρίζου

Εξεταστική Επιτροπή

- Αθανάσιος Χαλκιάς, Επιβλέπον μέλος
- Θεόδωρος Ξάνθος
- Νικολέττα Ιακωβίδου

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή, η οποία ορίστηκε από τη Γενική συνέλευση της Ιατρικής

Σχολής ΕΚΠΑ στην Συνεδρίαση της/...../....., για την αξιολόγηση και εξέταση
του/της

υποψηφίας κας Νικολέτας Νταλαρίζου, συνεδρίασε σήμερα .../.../.....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία της κας Νικολέτας Νταλαρίζου με τίτλο
“Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή σε
ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση”, είναι

πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία

ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ’ όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή

της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στην παραπάνω

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια 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

- | | |
|--------------------------------------|------------|
| • Αθανάσιος Χαλκιάς, Επιβλέπον μέλος | (Υπογραφή) |
| • Θεόδωρος Ξάνθος | (Υπογραφή) |
| • Νικολέττα Ιακωβίδου | (Υπογραφή) |

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Πρόλογος	5
	Μέρος 1ο	7
	Εισαγωγή	8
1.	<u>Κολπική Μαρμαρυγή</u>	10
	1.1 Ορισμοί – Ταξινόμηση	10
	1.2 Επιδημιολογία	10
	1.3 Αίτια – Παράγοντες κινδύνου	12
	1.4 Παθοφυσιολογία	14
	1.5 Κλινική εικόνα	15
	1.6 Διάγνωση	17
	1.7 Θεραπεία	18
2.	<u>Μετεγχειρητική Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ)</u>	26
	2.1 Επιδημιολογία	26
	2.2 Αιτιοπαθογένεια	26
	2.3 Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις	29
	2.4 Μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις	30
3.	<u>Φλεγμονή και Κολπική Μαρμαρυγή</u>	33
4.	<u>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)</u>	36
	4.1 Φυσιολογία – Βιοχημεία	36
	4.2 Φαρμακολογία ΜΣΑΦ	37

4.3 Περιεγχειρητική χορήγηση ΜΣΑΦ	40
5. <u>ΜΣΑΦ και μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή (MKM)</u>	43
ΜΕΡΟΣ 2ο	45
Α. Σκοποί και υποθέσεις	46
Β. Υλικά και μέθοδοι	47
Γ. Αποτελέσματα	49
Δ. Συζήτηση	56
Ε. Συμπεράσματα – προτάσεις	59
ΣΤ. Ελληνική και Αγγλική περίληψη	60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	62
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	92

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στην ιατρική υπάρχουν ποικίλες νοσολογικές οντότητες μεταιχμιακού χαρακτήρα, οι οποίες, αν και δεν είναι άμεσα θανατηφόρες, εξελίσσονται δυνητικά σε σοβαρούς παράγοντες θνητότητας. Μια τέτοια συνθήκη αποτελεί η κολπική μαρμαρυγή, η συχνότερη υπερκοιλιακή αρρυθμία που συναντούμε στην κλινική πράξη. Ο όρος «μαρμαρυγή» προέρχεται από το ρήμα «μαρμαίρω», που σημαίνει «λαμπυρίζω» και, δανεισμένος από την Αστρονομία, αποδίδει κάπως λογοτεχνικά την παθοφυσιολογία της νόσου. Όπως μαρτυρά η ετυμολογία της, η εν λόγω αρρυθμία εκδηλώνεται με άτακτες εκπολώσεις των μυοκαρδιακών ινών, δηλαδή ινιδισμούς, δίδοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την εντύπωση της διαρκούς μεταβολής της έντασης και του χρώματος που παρατηρείται στη λάμψη ενός άστρου. Παρά την όμορφη σύλληψη για την ονοματοδοσία της νόσου, οι κλινικές της συνέπειες δεν είναι αντίστοιχα γοητευτικές.

Η κολπική μαρμαρυγή συνδέεται με σχέση συνεπαγωγής με σοβαρά καρδιαγγειακά και μη συμβάντα και όπως διαπιστώνεται και από την ιατρική καθημερινότητα μας, προκαλεί λειτουργική έκπτωση σε ολόένα και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ανεξαρτήτως ηλικίας. Ως εκ τούτου, η μελέτη οποιασδήποτε πτυχής της συγκεκριμένης αρρυθμίας συμπληρώνει ένα-ένα τα κομμάτια του παζλ που λείπουν, βοηθώντας μας να την κατανοήσουμε σε βάθος και να προβούμε σε πιο στοχευμένες προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η πτυχή που επιλέχθηκε σε αυτή τη μελέτη, αφορά στην εκδήλωση της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής, δηλαδή της εντός των περιεγχειρητικών πλαισίων, εφόσον όντας ειδικευόμενη Αναισθησιολογίας, αισθάνομαι κάθε Αναισθησιολογική κλινική και τις χειρουργικές αίθουσες ως “δεύτερο σπίτι” μου κι εκεί έχω τη δυνατότητα να παρατηρήσω λεπτομέρειες που θα μπορούσαν να βελτιστοποιήσουν την περιεγχειρητική μας φροντίδα προς τους ασθενείς και να τους προφυλάξουν από μεταγενέστερες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις από τα διάφορα συστήματα. Μια από τις συνιστώσες της περιεγχειρητικής φροντίδας αποτελεί η πρόληψη και ανακούφιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου που επιτυγχάνεται, μεταξύ άλλων, και με τη σχεδόν καθημερινή χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η λεπτομέρεια, λοιπόν, που θεωρήθηκε άξια διερεύνησης είναι το αν συσχετίζεται η χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων με την εκδήλωση της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής, το οποίο αποτέλεσε και τον αρχικό στόχο της μελέτης.

Το πόνημα αυτό συνίσταται σε δύο κύρια μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει ανάπτυξη θεμάτων για την κολπική μαρμαρυγή στον γενικό πληθυσμό αλλά και στους χειρουργικούς ασθενείς, τη συσχέτιση της φλεγμονής με την κολπική μαρμαρυγή, την περιεγχειρητική χορήγηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και την συσχέτιση των φαρμάκων αυτών με την εμφάνιση μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής, ενώ το δεύτερο μέρος την περιγραφή της μεθοδολογίας, τα αποτελέσματα, τη συζήτηση και τα συμπεράσματα.

Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου στον Επιβλέποντα της Διπλωματικής μου εργασίας και Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας του

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Αθανάσιο Χαλκιά, που μου έδειξε το ανθρώπινο πρόσωπο του ακαδημαϊκού κόσμου και της άσκησης της ιατρικής και με στήριξε αφειδώλευτα σε κάθε μου βήμα μέχρι σήμερα. Ιδιαίτερα σημαντική υπήρξε μια ευτυχής συγκυρία, η οποία οδήγησε στη φοίτηση μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αναζωογόνηση», γεγονός που διεύρυνε τους ορίζοντες μου ως προς το τι εμπεριέχεται στην έννοια της αναζωογόνησης και γέμισε τη φαρέτρα μου με πολύτιμα όπλα, απολύτως απαραίτητα για την καθ' ημέρα κλινική πράξη της Αναισθησιολογίας. Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω από καρδιάς τον Καθηγητή Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής κ. Θεόδωρο Ξάνθο, που με το ευρύ του πνεύμα, μας ενέπνευσε να φιλοσοφούμε επάνω στην έρευνα και να την προσεγγίζουμε ουσιαστικά. Θερμές ευχαριστίες οφείλω και στην Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κα Νικολέττα Ιακωβίδου, που με τις πολύτιμες γνώσεις της, συγκέρασε, στα δικά μου μάτια, τον εμπεριστατωμένο επαγγελματισμό μαζί με τη συναισθηματική προσέγγιση της φροντίδας μιας τόσο ευάλωτης ομάδας, όπως αυτής των νεογνών. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου τους γονείς μου κ. Γιώργο Νταλαρίζο και κα Φανή Στεργιούλη για την υποστήριξη, την υπομονή και την ποικιλότροπη βοήθεια τους σε όλους μου τους «κόπους», τον αγαπημένο μου Κωνσταντίνο Μακρή και τη φίλη ζωής Βασιλική Κουκουλιάτρα που με τον τρόπο τους διατήρησαν το κίνητρο μου αναλλοίωτο.

ΜΕΡΟΣ 1ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) έχει καταστεί πλέον μία από τις σημαντικότερες νοσολογικές οντότητες που απασχολούν τη δημόσια υγεία στον δυτικό κόσμο. Ενώ δεν αποτελεί μια άμεσα απειλητική για τη ζωή αρρυθμία, τροποποιεί με αξιοσημείωτο τρόπο την ποιότητα ζωής των ασθενών, μέσω των μεταβολών που επιφέρει στην ανατομία του καρδιαγγειακού, στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς και στον μηχανισμό πήξης. Τα προβλήματα που δημιουργεί εξαπλώνονται σε κάθε πτυχή της ανθρώπινης ύπαρξης, καθώς εγκαθιστά γνωσιακές διαταραχές, ενδεχομένως μόνιμη αναπηρία, αποχή από την εργασία, πολλαπλές νοσηλείες και άλλα κοινωνικοοικονομικά ζητήματα.¹ Απαραίτητο συστατικό μιας ολιστικής προσέγγισης που αποσκοπεί στη θεραπεία της ΚΜ αποτελεί η αναγνώριση και η διαχείριση των συννοσηροτήτων, ο μετριασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και η βελτίωση του τρόπου ζωής.

Η μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή (ΜΚΜ), θεωρείται συχνά ανεκτή επιπλοκή μετά από χειρουργική επέμβαση, με παροδικό χαρακτήρα, ωστόσο μπορεί να επιφέρει επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή, όπως ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιογενή καταπληξία και κοιλιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς ή σε εκείνους με καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Ποικίλοι παράγοντες με στρεσογόνο, μεταβολικό και φλεγμονώδη χαρακτήρα που προκαλούν αιμοδυναμικές μεταβολές, και συμβαίνουν σε οξεία ή χρόνια βάση, οδηγούν σε δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων και ενδεχομένως προάγουν την εξέλιξη και την επίμονη παρουσία της ΚΜ.

Μέχρι πρότινος, η σχέση μεταξύ της ΚΜ και της φλεγμονής διέλαθε της επιστημονικής προσοχής, εφόσον η εν λόγω αρρυθμία αποδιδόταν στο γήρας, σε ενδεχόμενη υποκείμενη καρδιακή νόσο, ή σε ίνωση ή εκφύλιση του φλεβοκομβικού ρυθμού.² Πλέον, έπειτα από τις μελέτες που έχουν διενεργηθεί, η φλεγμονή έχει καθιερωθεί ως κύρια συμμετέχουσα στην παθογένεση της ΚΜ.³ Πληθώρα κλινικών μελετών έχουν αποπειραθεί να διαλευκάνουν το συσχετισμό μεταξύ της κολπικής μαρμαρυγής και της φλεγμονής, μετρώντας τα επίπεδα διαφόρων δεικτών φλεγμονής στο πλάσμα, χωρίς όμως να καταλήγουν σε σαφές συμπέρασμα για το αν η φλεγμονή προκαλεί την ΚΜ ή προκαλείται από αυτή. Θεωρητικά, η αναχαίτιση της φλεγμονής θα μπορούσε να αποτελεί καταλυτική στρατηγική για την πρόληψη της ΜΚΜ.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες, μέσω της αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών και θρομβοξανών, που προκαλεί η ανταγωνιστική αναστολή των δύο ισομορφών της κυκλοοξυγενάσης (COX-1, COX-2). Η αναστολή της COX-2 επιφέρει τα επιθυμητά αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, ενώ η αναστολή της COX-1 αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας, έλκους στο γαστρεντερικό σωλήνα και διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας. Ακόμη και η εκλεκτική αναστολή της COX-2 όμως έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και αρρυθμίες. Για τον λόγο αυτό συνιστάται η αποφυγή της μακροπρόθεσμης και σε μεγάλη δόση λήψης τους, ιδιαίτερα στους ασθενείς με συννοσηρότητα από το καρδιαγγειακό.⁴⁻⁶ Καθημερινά, περίπου 30 εκατομμύρια άνθρωποι λαμβάνουν ΜΣΑΦ για τη διαχείριση του οξέος αλλά και χρόνιου πόνου, με ή χωρίς ιατρική συνταγή.⁷ Αυτό μπορεί να αφορά και το περιεγχειρητικό περιβάλλον, όπου χορηγούνται στα πλαίσια μιας πολυπαραγοντικής αναλγητικής προσέγγισης, της οποίας αποτελούν αναπόσπαστο

κομμάτι. Η βέλτιστη αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου αποτελεί μια από τις σημαντικότερες συνιστώσες της ταχείας μετεγχειρητικής ανάρρωσης και οδηγεί σε καλύτερα χειρουργικά αποτελέσματα και συντομότερη διάρκεια νοσηλείας, επηρεάζοντας συνολικά την μετέπειτα ποιότητα ζωής των ασθενών.^{8,9}

1. Κολπική Μαρμαρυγή

1.1 Ορισμοί - Ταξινόμηση

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) ορίζεται ως μια υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία με ασυντόνιστη χαοτική ηλεκτρική δραστηριότητα, με συνέπεια την αναποτελεσματική συστολή των κόλπων.¹⁰ Ένας διαχωρισμός στους επί του παρόντος χρησιμοποιούμενους ορισμούς αφορά στον κλινικό ή υποκλινικό χαρακτήρα της ΚΜ. Ως κλινική ΚΜ ορίζεται η συμπτωματική ΚΜ που τεκμηριώνεται στην κλινική πράξη με τη διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Στα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά της ΚΜ περιλαμβάνονται τα ατάκτως ακανόνιστα διαστήματα R-R (επί απουσίας διαταραχής της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας), απουσία διακριτών επαναλαμβανόμενων κυμάτων P και ακανόνιστες κολπικές εκφορτίσεις. Αντιθέτως, η υποκλινική ΚΜ περιλαμβάνει ασυμπτωματικά επεισόδια υψηλού ρυθμού που ανιχνεύονται από μόνιτορ καρδιακής παρακολούθησης και κατόπιν επιβεβαιώνεται με τη διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος ότι πρόκειται για κολπική μαρμαρυγή.¹⁰

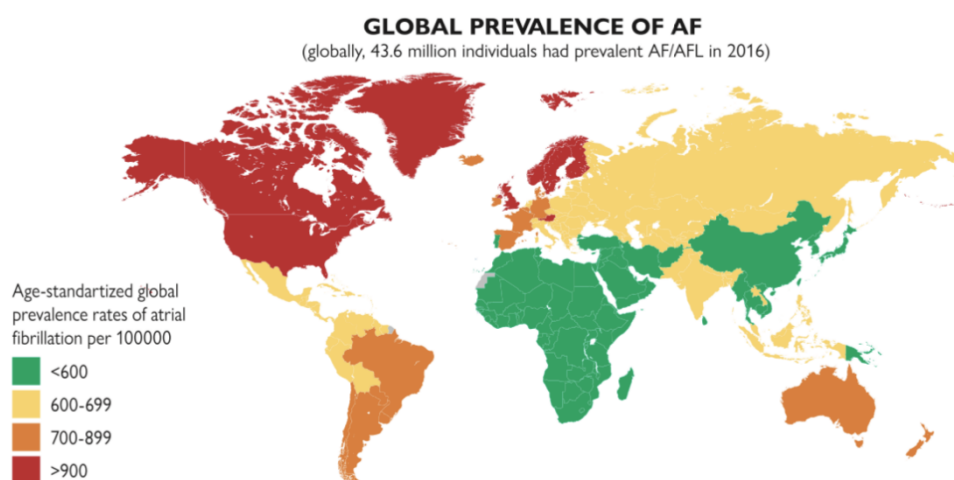
Η ποικίλες μορφές της ΚΜ αποτελούν ένα φάσμα με τις διαφορετικές εκφάνσεις του να κατηγοριοποιούνται με σκοπό την καλύτερη οργάνωση, κατανόηση και κλινική παρέμβαση. Πρωτοδιαγνωσθείσα χαρακτηρίζεται η ΚΜ που δεν έχει διαγνωστεί στο παρελθόν, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της ή την παρουσία και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων της. Παροξυσμική καλείται η ΚΜ που τερματίζεται είτε αυθόρμητα, είτε κατόπιν παρέμβασης εντός 7 ημερών από την έναρξη της. Επίμονη ή εμμένουσα χαρακτηρίζεται η ΚΜ που διατηρείται πέραν των 7 ημερών και συμπεριλαμβάνει τα επεισόδια αυτής που τερματίζονται φαρμακευτική ή ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Μακροχρόνια επίμονη καλείται η συνεχιζόμενη ΚΜ που διαρκεί περισσότερο από 12 μήνες, όταν αποφασίζεται η υιοθέτηση στρατηγικής ελέγχου του ρυθμού. Τέλος, ως μόνιμη περιγράφεται η ΚΜ που γίνεται αποδεκτή από τον ασθενή και τον θεράποντα ιατρό και δεν πραγματοποιούνται περαιτέρω προσπάθειες αποκατάστασης και διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού. Ο όρος αυτός αντικατοπτρίζει μια θεραπευτική στάση του ασθενούς και του θεράποντος ιατρού και δεν αποτελεί ένα εγγενές παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της ΚΜ.¹⁰

Στην ορολογία που δεν εξυπηρετεί πλέον την λειτουργική ταξινόμηση της ΚΜ και προτείνεται να εγκαταλειφθεί, περιλαμβάνεται η μονήρης ή ιδιοπαθής ΚΜ, που έχει κυρίως ιστορικό χαρακτήρα και αναιρείται με τις συνεχείς παθοφυσιολογικές γνώσεις που αποκτώνται και αποδεικνύουν πως πάντοτε υποκρύπτεται κάποια αιτία σε κάθε επεισόδιο ΚΜ.¹¹ Ακόμη, μη χρηστικός θεωρείται πλέον ο όρος “βαλβιδική ΚΜ” που στην προσπάθεια να διαφοροποιήσει τους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή στένωση μιτροειδούς και εκείνους με προσθετική μεταλλική βαλβίδα, τελικά ίσως προκαλέσει σύγχυση.¹²

1.2 Επιδημιολογία

Η ΚΜ είναι η συχνότερη εμμένουσα καρδιακή αρρυθμία που παρατηρείται στον ενήλικο πληθυσμό παγκοσμίως.¹³ Με βάση τα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των πασχόντων στην Ελλάδα ανέρχεται σε

90.000-200.000 και ότι ο αριθμός αυτός θα αυξηθεί σε 190.000-400.000 στα μέσα αυτού του αιώνα. Ο τρέχων εκτιμώμενος επιπολασμός της ΚΜ στους ενήλικες υπολογίζεται στο 2-4% και αναμένεται διπλασιασμός του ποσοστού αυτού, λόγω της παράτασης του προσδόκιμου ζωής στον γενικό πληθυσμό, αλλά και εξαιτίας του αυξημένου δείκτη υποψίας για τη συγκεκριμένη αρρυθμία.^{14,15} Μελέτες σχετικά με τον επιπολασμό της ΚΜ στον γενικό πληθυσμό, που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ του τέλους του 20ου αιώνα και των πρώτων ετών του 21ου αιώνα, υπολόγισαν τη διακύμανση του από 0,5% έως 1%, στις ανεπτυγμένες χώρες.^{16,17} Όσον αφορά τις αναπτυσσόμενες χώρες, η ΚΜ κάνει την εμφάνιση της σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συγκριτικά με τις ανεπτυγμένες χώρες, δηλαδή περίπου 0,6% στους άνδρες και 0,4% στις γυναίκες, με τα ποσοστά αυτά, παρότι αξιοσημείωτα χαμηλότερα, να αποτελούν ικανό πρόβλημα για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης των αναπτυσσόμενων χωρών (Εικόνα 1).¹⁸



Εικόνα 1. Επιπολασμός της ΚΜ ανά ήπειρο.¹⁰

Ο επιπολασμός της ΚΜ διπλασιάζεται με κάθε δεκαετία της ζωής. Έτσι, από την αρρυθμία αυτή πάσχει <1% των ατόμων ηλικίας 50-59 ετών, περίπου το 10% των ατόμων ηλικίας 80-84 ετών και 11-18% των ατόμων ηλικίας > ή = 85 ετών. Ο κίνδυνος για ένα άτομο να εμφανίσει κολπική μαρμαρυγή μέχρι την ηλικία των 80 ετών, ανέρχεται σε 22-26% στους άνδρες και 22-23% στις γυναίκες. Η θνητότητα στην κολπική μαρμαρυγή είναι αυξημένη και ο σχετικός κίνδυνος θανάτου στους πάσχοντες είναι 1,5 για τους άνδρες και 1,9 για τις γυναίκες.¹⁹ Ως εκ τούτου, ο επιπολασμός της ΚΜ ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, με τους άνδρες να κατέχουν αξιοσημείωτα μεγαλύτερο ποσοστό από τις γυναίκες ασθενείς. Ενώ ο επιπολασμός της ΚΜ είναι σαφώς μεγαλύτερος στους άνδρες, τελικώς οι γυναίκες αποτελούν την πλειονότητα των ασθενών με ΚΜ, εξαιτίας του μεγαλύτερου προσδόκιμου επιβίωσης τους.

Στον γενικό πληθυσμό της Ευρώπης, ο επιπολασμός της ΚΜ έχει διπλασιαστεί εντός της τελευταίας δεκαετίας, με τον πραγματικό επιπολασμό αυτής να υποεκτιμάται, καθώς στο 10-25% των περιπτώσεων, η εμφάνιση της ΚΜ στερείται συμπτωματολογίας.¹⁹ Η διαρκώς βελτιούμενη ικανότητα μας να

θεραπεύουμε χρόνια καρδιακά ή μη νοσήματα, σε συνδυασμό με τον αυξημένο δείκτη υποψίας σχετικά με τη διάγνωση της ΚΜ, αλλά και τη γήρανση του πληθυσμού, οδηγούν στην αύξηση του επιπολασμού της νόσου.²⁰ Κάθε χρόνο το 30% των ασθενών με ΚΜ έχουν τουλάχιστον μία νοσηλεία, ενώ το 10% έχουν τουλάχιστον 2 νοσηλείες.²¹ Οι συχνότεροι λόγοι νοσηλείας των ασθενών με ΚΜ ήταν τα καρδιαγγειακά συμβάντα στο 49% των περιπτώσεων, μη καρδιαγγειακά αίτια στο 43% και η αιμορραγία στο 8%.²²

Έχει δειχθεί, μέσω των επιδημιολογικών μελετών που έχουν μέχρι τώρα διεξαχθεί, η αναμφισβήτητη συσχέτιση της ΚΜ με τον αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά και θανάτου. Οι συνέπειες της ΚΜ αφορούν και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως τον επίκτητο αιμορραγικό κίνδυνο λόγω της αντιπηκτικής αγωγής, τη γνωσιακή έκπτωση που μπορεί να ακολουθήσει έπειτα από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και επεκτείνονται και σε τομείς πέραν της υγείας, οδηγώντας σε κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Οι ασθενείς με ΚΜ έχουν, συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό, πενταπλάσιο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, προσαρμοσμένο για την ηλικία, ανεξαρτήτως τύπου της ΚΜ. Το ένα πέμπτο αυτών των επεισοδίων λαμβάνει χώρα κατά την προσπάθεια ρύθμισης της ΚΜ.²³⁻²⁵

Από το σύνολο των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, το 20-30% είχε ΚΜ. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σχετικά με την ΚΜ, φάνηκε πως η επίπτωση της συστηματικής εμβολής ήταν μικρότερη από εκείνη της εγκεφαλικής εμβολής, αποτελώντας το 12% όλων των κλινικών θρομβοεμβολικών συμβάντων. Το 60% της συστηματικής εμβολής αφορούσε τα κάτω άκρα, το 30% το σπλαχνικό σύστημα (μεσεντέριο) και το 11% τα άνω άκρα, ωστόσο, παρότι χαμηλότερης επίπτωσης συγκριτικά με την εγκεφαλική εμβολή, εμφάνισε συγκρίσιμο κίνδυνο θνητότητας με το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.²⁶

Η ΚΜ προκαλεί αξιοσημείωτη αύξηση του ποσοστού νοσηλείας παγκοσμίως και δυσχεραίνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.^{27,28} Στους ασθενείς με ΚΜ, περισσότερο από το 60% έχουν αξιοσημείωτη έκπτωση της λειτουργικότητας τους και της συνολικής ποιότητας ζωής, συμπεριλαμβανομένης της ανοχής στην άσκηση, αλλά σε κατάσταση αναπηρίας βρίσκεται μόνο το 17%.²⁹ Η ΚΜ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, με πιο συχνές αιτίες θανάτου μεταξύ των ασθενών με ΚΜ να αποτελούν η καρδιακή ανεπάρκεια στο 14,5%, η κακοήθεια στο 23,1% και η λοίμωξη ή σήψη στο 17,3%, ενώ η θνησιμότητα λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου υπολογίζεται μόνο στο 6,5%.³⁰ Οι συννοσηρότητες των ασθενών με ΚΜ διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στον κίνδυνο θανάτου στους ασθενείς με ΚΜ και για τον λόγο αυτό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ενεργά στην προσπάθεια περιορισμού της σχετιζόμενης με την ΚΜ θνητότητας.³¹

1.3 Αίτια - Παράγοντες κινδύνου

Η ΚΜ συνοδεύεται συχνά τόσο από καρδιακές όσο και από εξωκαρδιακές νόσους. Οι πιο συχνές συννοσηρότητες που σχετίζονται με την ΚΜ είναι η υπέρταση (67%-76%), η καρδιακή ανεπάρκεια (22%-42%), ο σακχαρώδης διαβήτης (20%-24%), η παχυσαρκία (20%-35%), η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

(10%). -18%), το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας (8%–11%), η νεφρική ανεπάρκεια (11%–22%), τα εγκεφαλικά/παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (9%–16%) και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές (19%). Απουσία συννοσηροτήτων παρατηρείται στο 20% των ασθενών με ΚΜ, ενώ χαμηλότερη συχνότητα συννοσηροτήτων εντοπίζεται στους ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ, που είναι νεότεροι.^{17,32-37}

Ανάμεσα στους ειδικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΚΜ, η υπέρταση έχει προεξάρχουσα θέση, με τους ασθενείς που πάσχουν από υπέρταση να διατρέχουν 1,7 φορές υψηλότερο κίνδυνο συγκριτικά με τους ανθρώπους με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.³⁸ Οι ασθενείς με αρρυθμιστή συστολική πίεση θα πρέπει να κατηγοριοποιούνται ως υψηλού κινδύνου και να επιδιώκεται ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής τους πίεσης, σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή, προκειμένου να μπορεί να επιτευχθεί μείωση του κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ενδοκράνια αιμορραγία.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση ΚΜ, ειδικά σε νεαρούς ασθενείς, αλλά και παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, ιδίως στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ο επιπολασμός της ΚΜ σε ασθενείς με διαβήτη είναι τουλάχιστον διπλάσιος συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Προϊούσης της σοβαρότητας των μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της αμφιβληστροειδοπάθειας και της νεφρικής νόσου, αυξάνεται και η συχνότητα εκδήλωσης της ΚΜ.^{39,40} Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του συνδρόμου υπνικής άπνοιας που διευκολύνουν την εκδήλωση της ΚΜ είναι η διαλείπουσα νυκτερινή υποξαιμία και υπερκαπνία, οι μεταβολές στις ενδοθωρακικές πιέσεις, η ανισορροπία μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και η νευροχυμική ενεργοποίηση.⁴¹

Μερικές ακόμη καρδιαγγειακές παθήσεις που χαρακτηρίζονται από τη συχνή εμφάνιση της ΚΜ είναι η ανεπάρκεια ή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η ανεπάρκεια ή στένωση της αορτικής βαλβίδας, η περικαρδίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, οι συγγενείς καρδιοπάθειες και η πνευμονική υπέρταση. Στις εξωκαρδιακές παθήσεις τις συνδεόμενες με την ΚΜ περιλαμβάνονται ακόμη τα οξέα φλεγμονώδη ή λοιμώδη συστηματικά νοσήματα και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η ΚΜ είναι ιδιαίτερα συχνή ύστερα από εγχειρήσεις ανοικτής καρδιάς, που αποδίδεται σε φλεγμονώδεις διεργασίες, ιδιαίτερα στην επικαρδιακή επιφάνεια του μυοκαρδίου και η επίπτωση της φτάνει μέχρι και 30%. Πρόσφατες κλινικές μελέτες συνδέουν την εμφάνιση της ΚΜ με έντονη αθλητική δραστηριότητα, ενώ σπανίως είναι οικογενής. ΚΜ δύναται να προκαλέσει και η κατάχρηση αλκοόλ (Holiday heart syndrome). Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά που λειτουργούν ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση της ΚΜ είναι η προχωρημένη ηλικία και η παχυσαρκία.⁴²⁻⁴⁶

Το γυναικείο φύλο δεν αποτελεί καθαυτό παράγοντα κινδύνου, αλλά εξαρτώμενο από την ηλικία τροποποιητή κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, εφόσον μελέτες έχουν δείξει πως γυναίκες που στερούνταν άλλων παραγόντων κινδύνου, είχαν χαμηλή επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.⁴⁷⁻⁴⁹ Ωστόσο, δε θα μπορούσε να μη λαμβάνεται υπόψη το φύλο του ασθενούς, γιατί κάτι τέτοιο θα υποεκτιμούσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού στους ασθενείς με ΚΜ, εφόσον οι γυναίκες με περισσότερο από έναν παράγοντα θρομβωτικού κινδύνου, έχουν σταθερά υψηλότερο κίνδυνο από τους άνδρες.⁵⁰

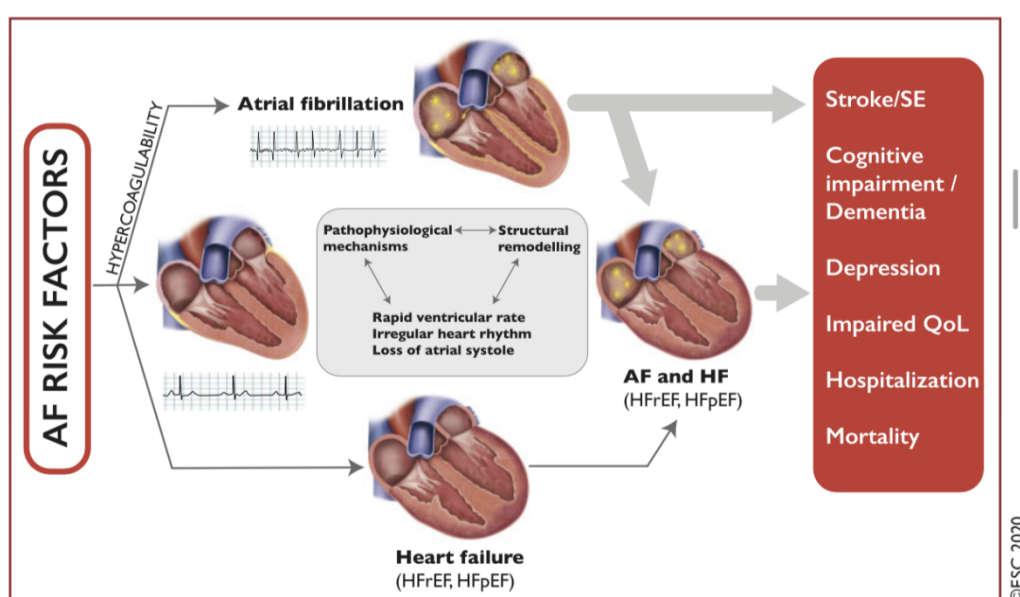
1.4 Παθοφυσιολογία

Η ΚΜ σχεδόν πάντοτε αναπτύσσεται σε έδαφος δομικών διαταραχών του τοιχώματος των κόλπων. Ακόμη και στις περιπτώσεις εκείνες που συναντάται σε άτομα με φαινομενικά φυσιολογική καρδιακή δομή και λειτουργία, συνυπάρχει κολπική ίνωση.⁵¹ Συνεπώς, η ΚΜ στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν είναι μια απλή ηλεκτρική διαταραχή, αλλά αντανακλά προσβολή του κολπικού μυοκαρδίου, είτε μεμονωμένη (π.χ. κολπική μυοκαρδιοπάθεια ή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας), είτε απότοκο προσβολής του μυοκαρδίου των κοιλιών (π.χ. αρτηριακή υπέρταση).^{52,53} Ηλεκτροφυσιολογικά, η ΚΜ χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών κυματιδίων διέγερσης που σαρώνουν τους κόλπους με τρόπο ακανόνιστο και φορά συνεχώς μεταβαλλόμενη. Αν και οι μηχανισμοί που προκαλούν τη δημιουργία και τη συντήρηση των κυματιδίων αυτών δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, είναι γενικώς αποδεκτό, ότι για τη δημιουργία της ΚΜ απαιτείται ένα εναρκτήριο ερέθισμα και το κατάλληλο υπόστρωμα.⁵⁴ Το εναρκτήριο ερέθισμα φαίνεται να δημιουργείται τόσο από πυροδοτούμενη δραστηριότητα όσο και επανείσοδο και να αναπτύσσεται σε έδαφος διαταραχών της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Λόγω της μικρής ανερέθιστης περιόδου και των απότομων αλλαγών του προσανατολισμού των μυϊκών ινών, η προερχόμενη από τις πνευμονικές φλέβες ηλεκτρική δραστηριότητα έχει συχνά ενοχοποιηθεί για την πρόκληση και την εγκατάσταση την ΚΜ.

Το υπόστρωμα στην ΚΜ συνήθως χαρακτηρίζεται από την παρουσία φλεγμονής και έντονης ίνωσης του κολπικού μυοκαρδίου, η οποία είναι αποτέλεσμα της μηχανικής καταπόνησης των κόλπων και της συνοδού ενεργοποίησης διαφόρων σηματοδοτικών οδών με προεξάρχουσες εκείνες της αγγειοτασίνης II και του TGF- β (transforming growth factor- β).^{55,56} Στη διαμόρφωση του υποστρώματος και τη μόνιμη εγκατάσταση της ΚΜ συμβάλλει και η ίδια η ΚΜ, η οποία προκαλεί αλλαγή στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες, τη μηχανική λειτουργία και τη μακροσκοπική και μικροσκοπική ανατομική των κόλπων (atrial fibrillation begets atrial fibrillation).⁵⁷ Η καρδιά καλείται να προσαρμοστεί σε αυτόν τον ρυθμό, πραγματοποιώντας μεταβολικές, ανατομικές, ηλεκτρικές και συσταλτικές αναδιαμορφώσεις.⁵⁸ Στην προκειμένη περίπτωση, η παρατηρούμενη τις πρώτες ημέρες της ΚΜ βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου, που ισοδυναμεί με ηλεκτρική αναδιαμόρφωση, λόγω της κατιούσας ρύθμισης του τύπου L εσωμόλου ρεύματος Ca^{++} και ανιούσας ρύθμισης των ανορθωτικών ρευμάτων K^{+} , σταθεροποιεί την αρρυθμία. Επίσης, η κατιούσα ρύθμιση του τύπου L εσωμόλου ρεύματος Ca^{++} μαζί με τη μειωμένη απελευθέρωση Ca^{++} από τις αποθήκες του σαρκοπλασματικού δικτύου και τις ενεργειακές μεταβολές των μυοϊνιδίων, ευθύνονται και για την υποσυσταλτικότητα του κολπικού μυοκαρδίου που προκαλεί η ΚΜ. Τέλος, η ΚΜ επιδεινώνει την ίνωση και προκαλεί την περαιτέρω διάταση του κολπικού μυοκαρδίου.

Η επαγόμενη από τη διάταση ίνωση, η υποσυσπαστικότητα, η λιπώδης διήθηση, η ισχαιμία, η φλεγμονή, η αγγειακή αναδιαμόρφωση, η δυσλειτουργία των ιοντικών διαύλων και η αστάθεια στα επίπεδα ασβεστίου συμπεριλαμβάνονται στους παράγοντες που προκαλούν σύνθετες μεταβολές στο κολπικό μυοκάρδιο. Στο σύνολο τους οι παράγοντες αυτοί ενισχύουν την έκτοπη υπερκοιλιακή δραστηριότητα και τις

διαταραχές αγωγιμότητας, αυξάνοντας τελικά την ροπή των κόλπων σε ανάπτυξη ή και διατήρηση της ΚΜ και την σχετιζόμενη υπερπηκτική κατάσταση. Η θρομβογένεση στην ΚΜ αποδίδεται σε διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, στους οποίους περιλαμβάνονται η στάση του αίματος στους κόλπους, οι δομικές ανωμαλίες του κοιλιακού τοιχώματος όπως η διάταση, η καταστροφή ενδοθηλίου, το οίδημα ή η ινοελαστική διήθηση της θεμέλιας ουσίας και οι συνοδοί διαταραχές των συστατικών του αίματος, όπως η ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων, η φλεγμονή και οι αναπτυξιακοί παράγοντες (Εικόνα 2).⁵⁹ Οι προαναφερθείσες μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την πλήρωση όλων των προϋποθέσεων για τη δημιουργία θρόμβων στους κόλπους, σύμφωνα με τα κριτήρια του Virchow.⁶⁰ Πάντως, πολλά εμβολικά επεισόδια σε ασθενείς με ΚΜ προέρχονται από εξωκαρδιακές εστίες (καρωτίδες, εγκεφαλικά αγγεία ή αορτή).⁶¹



Εικόνα 2. Επίδραση της υπερπηκτικότητας στην εμφάνιση ΚΜ.¹⁰

Η υποσυσπαστικότητα μειώνει τοπικά την διατμητική τάση του ενδοθηλίου, γεγονός που διεγείρει την έκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Παράλληλα, η φλεγμονή που έπεται της ισχαιμίας, επάγει την έκφραση των μορίων ενδοθηλιακής προσκόλλησης ή προάγει την απόρριψη των κυττάρων του ενδοθηλίου, με τελικό αποτέλεσμα την έκθεση του ιστικού παράγοντα στην κυκλοφορία του αίματος. Εξ' ορισμού η ΚΜ δυσχεραίνει τις επικρατούσες συνθήκες επιδεινώνοντας ορισμένους από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, εξηγώντας έτσι τον προοδευτικό της χαρακτήρα.

1.5 Κλινική εικόνα

Η φυσική ιστορία της κοιλιακής μαρμαρυγής εξαρτάται από την ύπαρξη ή όχι υποκείμενου αιτίου. Ο κλινικός χαρακτήρας αυτής, καταδεικνύεται ως μια προϊούσα νοσολογική οντότητα, με εναρκτήρια μορφή αυτή της παροξυσμικής ΚΜ και

καταληκτική αυτή της μόνιμης ΚΜ. Η εξέλιξη της ΚΜ από παροξυσμική σε μόνιμη, αποτελεί ένα συνεχές «κρεσέντο», καθοριζόμενο από το κλινικό status του ασθενούς. Σε γενικές γραμμές ισχύει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, τόσο αυξάνουν οι μη αναστρέψιμες μορφολογικές αλλοιώσεις στο κολπικό μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα η αρρυθμία να μετατρέπεται σταδιακά σε μακροχρόνια ή μόνιμη. Για την μετάπτωση της παροξυσμικής ΚΜ σε μη παροξυσμική ή από υποκλινική σε κλινική μορφή, απαιτείται συνήθως προχωρημένη δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων ή και σημαντική επιδείνωση της εξελισσόμενης μυοκαρδιοπάθειας.⁶²⁻⁶⁴ Στην κλινική εξέλιξη της ΚΜ συνεισφέρουν η ηλικία, η συνύπαρξη συνοδών νοσημάτων όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η παρουσία στο ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου και το μέγεθος του αριστερού κόλπου.⁶⁵

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΚΜ ποικίλλουν από την απουσία συμπτωματολογίας μέχρι την εμφάνιση καρδιογενούς καταπληξίας. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από την κοιλιακή συχνότητα και την ύπαρξη ή όχι υποκείμενης καρδιακής νόσου. Οι προεξάρχουσες κλινικές εκδηλώσεις της ΚΜ είναι η δύσπνοια (24%-49%), το αίσθημα παλμών (42%-55%), η κόπωση και η καταβολή δυνάμεων (15%-49%). Συχνά συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς είναι επίσης η ζάλη, τα συγκοπτικά επεισόδια, ο στηθαγχικού τύπου πόνος (10%-20%), ακόμη και οι διαταραχές ύπνου.^{30,66-69} Απουσία συμπτωμάτων σημειώνεται στο 12%-25%. Σε περιπτώσεις με παροξυσμική ΚΜ αναφέρονται περισσότερα συμπτώματα συγκριτικά με τους ασθενείς με μόνιμη ΚΜ, στους οποίους επικρατούν η δύσπνοια, η κόπωση και η δυσανεξία στην προσπάθεια.⁷⁰ Πολλά από τα συμπτώματα αυτά ενδέχεται να προκαλούνται ή και να μεγεθύνονται από τις συνοδές παθήσεις.⁷¹ Ασθενείς με μόνιμη ΚΜ αναφέρουν κυρίως δύσπνοια ή και καταβολή δυνάμεων, ενώ στην παροξυσμική της μορφή η ΚΜ προκαλεί συνήθως αίσθημα παλμών.^{37,72,73}

Συγκοπτικά επεισόδια συνήθως εμφανίζονται μετά από τη διακοπή ενός επεισοδίου ΚΜ σε ηλικιωμένα άτομα με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και οφείλονται στην παρουσία παρατεταμένης φλεβοκομβικής παύλας. Στην αντικειμενική εξέταση ο σφυγμός είναι ακανόνιστος, η ένταση του πρώτου καρδιακού τόνου εμφανίζει διακυμάνσεις και οι σφαγίτιδες είναι δυνατόν να είναι διατεταμένες με το κύμα α να απουσιάζει. Η παρουσία φυσημάτων και η παρεκτόπιση της καρδιακής ώσης προς τα αριστερά και κάτω υποδηλώνουν οργανική καρδιοπάθεια.¹⁹

Επιπλοκές εμφανίζονται στο 20% των ασθενών και διακρίνονται σε αιμοδυναμικές και αγγειακές. Συχνά η ΚΜ μπορεί να καταστεί αισθητή στην πρώτη της κλινική εκδήλωση μέσω κάποιας επιπλοκής της. Οι αιμοδυναμικές επιπλοκές οφείλονται στη μεγάλη αύξηση της κοιλιακής συχνότητας που συχνά συνοδεύει την αρρυθμία και προκαλεί ελάττωση του χρόνου της διαστολής και συνεπώς της κοιλιακής πλήρωσης, και στην απώλεια του κολπικού λακτίσματος. Τα προαναφερθέντα προκαλούν την αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και της πίεσης του αριστερού κόλπου, επάγοντας δύσπνοια, ορθόπνοια, πνευμονικό οίδημα, καθώς και ελάττωση της καρδιακής παροχής, που συνεπάγεται υπόταση. Οι σύνθετες μεταβολές που υφίσταται το μυοκάρδιο στους ασθενείς με

KM, μπορούν να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και προοδευτικά σε καρδιακή ανεπάρκεια. Οι δύο αυτές νοσολογικές οντότητες συχνά συνυπάρχουν και αλληλεπιδρούν, επισπεύδοντας το ένα την εξέλιξη του άλλου, αυξάνοντας τελικά ως συνδυασμός τη θνησιμότητα, πολύ περισσότερο από ότι η κάθε μια νόσος ξεχωριστά.^{74,75} Οι σοβαρότερες αγγειακές επιπλοκές είναι οι εμβολές των εγκεφαλικών και των περιφερικών αρτηριών. Η μη ρευματικής αιτιολογίας KM αυξάνει τον κίνδυνο ασυμπτωματικού ή συμπτωματικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά πέντε φορές,^{76,77} ενώ η πιθανότητα ΑΕΕ στο ιστορικό είναι διπλάσια στους ασθενείς με KM συγκριτικά με εκείνους χωρίς KM. Επίσης, τα ΑΕΕ τα εμφανιζόμενα σε ασθενείς με KM είναι σοβαρότερα, προκαλούν μεγαλύτερη ανικανότητα και συνοδεύονται από μεγαλύτερη θνητότητα συγκριτικά με εκείνα που εμφανίζονται στους ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Αποτέλεσμα των προαναφερθέντων είναι, εκτός των άλλων, οι ασθενείς με KM να διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο νοητικής έκπτωσης και άνοιας.⁷⁸

Η δυνητική γνωσιακή εξασθένηση των ασθενών με KM μπορεί να κυμανθεί από ήπια δυσλειτουργία έως την εγκατάσταση άνοιας, ως απότοκος ενός εμφανούς κλινικά ή σιωπηλού εγκεφαλικού επεισοδίου, είτε ως παρεπόμενο πολλαπλών εγκεφαλικών εμβόλων, ασυμπτωματικού χαρακτήρα, που εντοπίζονται στα πλαίσια διενέργειας απεικονιστικών εξετάσεων, σε ευδιάκριτο ποσοστό ασθενών.^{27,78-80} Η νευρογνωσιακή έκπτωση που παρατηρείται στο 10%-15%, ενδεχομένως με τη μορφή της αγγειακής άνοιας, πιθανώς αποτελεί και επακόλουθο παθοφυσιολογικών οδών που δεν έχουν κατανοηθεί ακόμη, μα αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης κλινικά σιωπηλής εγκεφαλικής ισχαιμίας. Η προσθήκη της KM στο ιστορικό ενός ασθενούς τον επιβαρύνει και ψυχικά, προκαλώντας αγχώδη διαταραχή, καταθλιπτικά επεισόδια και αναδιαμόρφωση της προσωπικότητας σε προσωπικότητα τύπου Δ (Distressed personality type).⁸¹⁻⁸³

1.6 Διάγνωση

Η KM χαρακτηρίζεται από την παρουσία χαμηλού εύρους, μεταβαλλόμενων και ακανόνιστων κυμάτων (κύματα f) που αντιστοιχούν σε κολπική συχνότητα 400 έως 600 παλμών/λεπτό. Η κοιλιακή συχνότητα εξαρτάται από την επιβράδυνση των ερεθισμάτων στον κολποκοιλιακό κόμβο και ενώ συνήθως είναι ταχεία, ορισμένες φορές είναι βραδεία, ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα με νόσο του κολποκοιλιακού κόμβου. Για να τεθεί η διάγνωση της KM, απαιτείται ηλεκτροκαρδιογραφική τεκμηρίωση του ρυθμού. Κατά σύμβαση, διαγνωστική για κλινική KM είναι μια τυπική καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών ή καταγραφή μιας απαγωγής διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων, στην οποία να απεικονίζεται καρδιακός ρυθμός με ακανόνιστα διαστήματα R-R (επί φυσιολογικής κολποκοιλιακής αγωγιμότητας) και απουσία διακριτών κυμάτων P.^{84,85} Η διενέργεια ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών, δίνει τη δυνατότητα αξιολόγησης του κοιλιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της αρρυθμίας και της ύπαρξης διαταραχών αγωγιμότητας, ισχαιμίας ή σημείων δομικής καρδιακής νόσου.

Ένδειξη έχει ακόμη το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο θα δώσει πληροφορίες για το μέγεθος και τη συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας, το μέγεθος του αριστερού κόλπου, την πιθανή ύπαρξη βαλβιδοπάθειας, το μέγεθος των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και της συστολικής τους λειτουργίας. Εφόσον η ΚΜ εμφανίζεται τις περισσότερες φορές σε έδαφος συννοσηροτήτων από το καρδιαγγειακό, συχνά μπορεί να αναδεικνύει κάποια αδιάγνωστη υποκείμενη κατάσταση. Επομένως, στους ασθενείς με ΚΜ είναι ωφέλιμος ένας πλήρης καρδιολογικός έλεγχος.

Από εργαστηριακές εξετάσεις χρήσιμη είναι η γενική εξέταση αίματος, η μέτρηση των ηλεκτρολυτών του ορού και η εκτίμηση της νεφρικής και θυρεοειδικής λειτουργίας. Στη διαγνωστική αξιολόγηση των ασθενών με ΚΜ περιλαμβάνεται η λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού με εκτίμηση των συνοδών νοσημάτων, την ανάλυση του μοτίβου της ΚΜ, την εκτίμηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, την καταγραφή των συμπτωμάτων και σημείων που σχετίζονται με την ΚΜ, την παρουσία θρομβοεμβολής ή και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.⁸⁶ Κάτι από το οποίο μπορούν να επωφεληθούν όλοι οι ασθενείς με ΚΜ είναι η τακτική παρακολούθηση στα πλαίσια της πρωτοβάθμιας φροντίδας της υγείας ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη δυνατή διαχείριση, προσαρμοζόμενη στην εξελικτική πορεία της νόσου.

1.7 Θεραπεία

Η θεραπεία της ΚΜ αποσκοπεί στην αιμοδυναμική σταθεροποίηση και την ύφεση των συμπτωμάτων του ασθενή, καθώς επίσης και την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Διακρίνονται δύο προσεγγίσεις, ο έλεγχος της κοιλιακής συχνότητας και ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού, που δε φαίνεται να διαφέρουν ως προς την επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων και τη θνητότητα.

Πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων

Πυλώνα της θεραπευτικής προσέγγισης της ΚΜ αποτελεί η πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων. Κατά τη λήψη απόφασης για την έναρξη ή μη αντιπηκτικής αγωγής με σκοπό την πρόληψη ενός εγκεφαλικού επεισοδίου, απαραίτητο πρώτο βήμα είναι ο εντοπισμός των ασθενών χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου που δε χρήζουν αυτής της αγωγής και μπορούν να εξαιρεθούν. Το επόμενο βήμα είναι η απόφαση για έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής στους ασθενείς που διαθέτουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, η οποία θα ακολουθείται από επιλογή του κατάλληλου για τον εκάστοτε ασθενή αντιθρομβωτικού παράγοντα.

Τα ΑΕΕ αποτελούν μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της ΚΜ και για την πρόληψη τους απαιτείται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και σε επιλεγμένες περιπτώσεις επεμβατική αντιμετώπιση. Ο κίνδυνος ΑΕΕ εξαρτάται από τον αριθμό και το είδος των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι ενσωματώνονται στις λεγόμενες κλίμακες κινδύνου (scores).⁸⁷ Στην προκειμένη περίπτωση, η απλούστερη και περισσότερο χρησιμοποιημένη είναι η CHADS2. Μειονέκτημα

αυτής της κλίμακας είναι η αδυναμία αναγνώρισης των ασθενών με χαμηλού ή μετρίου κινδύνου για ΑΕΕ. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι δεν περιλαμβάνει ορισμένους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, όπως το θήλυ φύλο και η στεφανιαία νόσος. Για τους λόγους αυτούς η κλίμακα κινδύνου CHADS2 εξελίχθηκε στην CHA2DS2-VASc, με την οποία ανιχνεύονται με μεγαλύτερη ακρίβεια οι χαμηλού κινδύνου ασθενείς που δεν θα χρειαστούν αντιπηκτική αγωγή. Η βαθμολογία CHA2DS2-VASc συνοψίζει τους κοινούς παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, δηλαδή την ηλικία, το φύλο, την ύπαρξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, προηγούμενου εγκεφαλικού, παροδικού ή μη, αγγειακής νόσου, με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσο ή αορτική πλάκα. Εμφανίζει μη ικανοποιητική πρόβλεψη για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, αλλά έχει ικανοποιητική αρνητική προγνωστική αξία, όσον αφορά τους χαμηλού κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θνητότητα ασθενείς, τους οποίους απαλλάσσει από την έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας προληπτικού χαρακτήρα.

Μια από τις στρατηγικές πρόληψης των εγκεφαλικών επεισοδίων αποτελεί η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (VKA). Οι VKA αποτελούν εδώ και πολλά χρόνια τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη των ΑΕΕ στην ΚΜ. Η θεραπεία αυτή προλαμβάνει συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο 31 ΑΕΕ ανά 1000 θεραπευόμενους ασθενείς ετησίως, ενώ το θεραπευτικό κόστος είναι τρεις σοβαρές αιμορραγίες ετησίως, συμπεριλαμβανομένων 2 εγκεφαλικών αιμορραγιών.⁸⁸ Η θεραπεία με VKA, και κυρίως η χορήγηση βαρφαρίνης, έχει φανεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 64% και τη σχετική θνητότητα κατά 26%.⁸⁹ Αξιοσημείωτο μειονέκτημα της θεραπείας με VKA είναι το στενό θεραπευτικό τους εύρος, το οποίο απαιτεί τη συχνή παρακολούθηση του INR, διενέργεια αιμοληψίας τουλάχιστον μια φορά το μήνα και την ανάλογη προσαρμογή των δόσεων.⁹⁰ Εντός του θεραπευτικού εύρους, οι VKA επιδεικνύουν φαρμακευτικό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Ο βαθμός της αντιπηκτικής δράσης των VKA επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες, στους οποίους εντάσσεται η γενετική, η χρήση καπνού και τα συγχωρηγούμενα φάρμακα, που πιθανώς επιφυλάσσουν φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις. Έχουν αναπτυχθεί βαθμολογίες, όπως η SAMeTT2R2, η οποία εντοπίζει τους ασθενείς που θα είχαν μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη χρήση NOAC αντί για τους VKA.⁹¹

Εναλλακτική στρατηγική πρόληψης των εγκεφαλικών επεισοδίων αποτελεί η χορήγηση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (NOACs). Τα NOACs διακρίνονται στους άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (νταμπιγκατράνη) και τους αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη). Τα φάρμακα αυτά έχουν δοκιμαστεί επιτυχώς στους ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ, αλλά όχι στους ασθενείς με ΚΜ βαλβιδικής αιτιολογίας ή με προσθετικές βαλβίδες.^{92,93} Τα NOACs υπερέχουν των VKA σε πολλούς τομείς. Έχουν ταχύτερη έναρξη δράσης, χωρίς να απαιτείται γεφύρωση της αντιπηκτικής αγωγής με παρεντερικά αντιπηκτικά, λιγότερες αλληλεπιδράσεις με τροφές και φάρμακα, σταθερή καθημερινή δοσολογία και αποφυγή λαθών στη δόση από ηλικιωμένους ασθενείς και προβλέψιμη αντιπηκτική δράση, οπότε δεν απαιτείται έλεγχος του αποτελέσματος με εξετάσεις όπως το INR για τους VKA. Στα μειονεκτήματα των NOACs περιλαμβάνονται το υψηλό κόστος, η ανάγκη χορήγησης ορισμένων από αυτά δύο φορές την ημέρα, γεγονός που μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στη συμμόρφωση, η απέκκριση κατά κύριο λόγο (25-80%) από τους νεφρούς, με

αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος συσσώρευσης και αιμορραγίας στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και, τέλος, η απουσία ενός antidote, όπως η βιταμίνη K για τους VKA, σε περίπτωση αιμορραγίας.

Σε μετα-ανάλυση τεσσάρων βασικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, φάνηκε ότι τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs), όπως η ριβαροξαμπάνη, η νταμπιγκατράνη, η απιξαμπάνη και η εδοξαμπάνη, μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής συγκριτικά με τους VKA. Επιπρόσθετα, ελαττώθηκε και η θνησιμότητα από κάθε αιτία, αλλά αυξήθηκε κατά 25% η αιμορραγία από το γαστρεντερικό εξαιτίας των NOACs, συγκριτικά με την χρήση βαρφαρίνης.⁹⁴ Με τα NOACs οι ασθενείς επιδεικνύουν καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή, συγκριτικά με τους VKA, εξαιτίας του βελτιωμένου φαρμακοκινητικού προφίλ τους, την μεγαλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τους, ειδικά στις ευαίσθητες πληθυσμιακές ομάδες, όπως είναι οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή χρόνια νεφρική νόσο.^{95,96} Στην τελευταία κατηγορία ασθενών, μπορούν να χορηγηθούν με σχετική ασφάλεια τα σχήματα ελαττωμένης δόσης της ριβαροξαμπάνης, της απιξαμπάνης και της εδοξαμπάνης, επί σημαντικής μείωσης του GFR.^{97,98}

Εξετάζοντας την πιθανή αποτελεσματικότητα άλλων αντιπηκτικών παραγόντων στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων, διαπιστώθηκε ότι η μονοθεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά δεν έφερε ευεργετικά αποτελέσματα, αλλά αντ' αυτού δυνητικά επιβλαβή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με συνοδό στεφανιαία νόσο.^{99,100} Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποδείχθηκε ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο ανάλογη της θεραπείας με τα από του στόματος αντιπηκτικά. Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΚΜ δεν χρήζουν αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Εφόσον έχει αποφασιστεί η έναρξη της αντιθρομβωτικής αγωγής, είναι απαραίτητη η εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου. Υπολογισμός αιμορραγικού κινδύνου. Η αντιπηκτική αγωγή δεν είναι άμοιρη αιμορραγικών επιπλοκών και συνεπώς ο υπολογισμός του κινδύνου ΑΕΕ πρέπει να συνοδεύεται και από τον υπολογισμό του κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στην προκειμένη περίπτωση, η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη στην Ευρώπη κλίμακα αιμορραγικού κινδύνου είναι η HAS-BLED και τιμή στην κλίμακα αυτή > 3 ή $= 3$ συνοδεύεται από μεγάλη αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου.⁸⁹ Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί ότι επειδή η κλίμακα CHA₂DS₂-VASc και η κλίμακα HAS-BLED έχουν πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, παρατηρείται συχνά το φαινόμενο οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη ανάγκη αντιπηκτικής αγωγής να διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας. Η σχέση αυτή καθιστά επιτακτικό τον προσδιορισμό σε τακτά χρονικά διαστήματα του οφέλους από τη θεραπεία συγκριτικά με τον κίνδυνο από ενδεχόμενη αιμορραγία και τη λήψη των σχετικών θεραπευτικών αποφάσεων. Ο αιμορραγικός κίνδυνος δεν αποτελεί μια κλινική σταθερά, αλλά μια δυναμική διαδικασία, η μεταβολή της οποίας θα πρέπει να παρακολουθείται, ώστε να δύναται να προληφθεί ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Στις απόλυτες αντενδείξεις για τη λήψη αντιπηκτικών από του στόματος περιλαμβάνονται η σοβαρή ενεργός αιμορραγία, συνοδά νοσήματα όπως σοβαρή υπό διερεύνηση αναιμία ή θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων < 50.000 ή πρόσφατο αιμορραγικό επεισόδιο, όπως ενδοκράνια αιμορραγία.

Έλεγχος της συχνότητας

Δεύτερο πυλώνα της διαχείρισης της ΚΜ αποτελεί ο έλεγχος της συχνότητας και η σημαντικότητα του αντικατοπτρίζεται από την ικανότητα του να κατασιγάσει σε σημαντικό βαθμό τα συμπτώματα που συνοδεύουν την ΚΜ. Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής ακράδαντα στοιχεία που να ορίζουν αυστηρά τον καταλληλότερο τύπο και βαθμό ελέγχου της συχνότητας, οπότε ενδείκνυται αρχικά μια μετριασμένη παρέμβαση, έως ότου τα συμπτώματα απαιτήσουν αυστηρότερο έλεγχο της συχνότητας.¹⁰¹⁻¹⁰³ Δύναται να εφαρμοστεί σε ασθενείς με παροξυσμική, εμμένουσα ή μόνιμη ΚΜ και έχει ως στόχο την ελάττωση της συχνότητας των κοιλιών στην ηρεμία κάτω από 80 παλμούς/λεπτό.¹⁰⁴

Η συχνότητα των κοιλιών ελέγχεται με φάρμακα που επιβραδύνουν την αγωγή του ερεθίσματος στον κολποκοιλιακό κόμβο όπως οι β-αναστολείς και οι μη διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές του ασβεστίου, διγοξίνη, ή συνδυασμό των προαναφερθέντων. Ως φάρμακα πρώτης γραμμής για τον έλεγχο της συχνότητας επιλέγονται οι βήτα αναστολείς, οι οποίοι σημειώνουν οξεία αποτελεσματικότητα. Η διγοξίνη, παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιείται συχνά, δεν είναι φάρμακο πρώτης γραμμής και πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με β-αναστολείς και οι μη διυδροπυριδινικούς ανταγωνιστές του ασβεστίου, καθώς μόνη της δε μπορεί να ελέγξει την κοιλιακή συχνότητα κατά την άσκηση. Η αμιοδαρόνη φαίνεται να εμφανίζει την ίδια αποτελεσματικότητα με τη διγοξίνη για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας στην μόνιμη ΚΜ.¹⁰⁵

Στους ασθενείς με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αλλά και στους βαρέως πάσχοντες, η εκδήλωση της ΚΜ συχνά επισπεύδεται από τον αυξημένο συμπαθητικό τόνο και τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών και ινóτροπων. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο έλεγχος του ρυθμού είναι συχνά ανεπιτυχής. Για την επιλογή των καταλληλότερων παραγόντων λαμβάνονται υπόψη τα συμπτώματα, οι συννοσηρότητες του ασθενούς, καθώς και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν την επιλεγμένη κλινική παρέμβαση. Έτσι, οι β-αναστολείς (π.χ. μετοπρολόλη, προπρανολόλη, εσμολόλη) προτιμώνται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χορηγούνται προσεκτικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι μη διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου (διλτιαζέμη και λιγότερα συχνά βεραπαμίλη) προτιμώνται σε περιπτώσεις αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η χρήση των β-αναστολέων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην παροξυσμική ΚΜ σε έδαφος συμπαθητικοτονίας, καθώς δύναται επιπρόσθετα να ελαττώσει τη συχνότητα των παροξυσμών.

Οι βήτα αναστολείς επιτυγχάνουν έλεγχο του ρυθμού, όχι μόνο στην ηρεμία, αλλά και σε συνθήκες αυξημένου συμπαθητικού τόνου, όπως και κατά τη διάρκεια της άσκησης, και εξαιτίας αυτής τους της ιδιότητας προτιμώνται έναντι της διγοξίνης για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας.¹⁰⁶ Ωστόσο, η χορήγηση τους απαιτεί προσοχή, εφόσον ενέχει κίνδυνο αρνητικής ινóτροπου δράσης, κι έτσι αντενδείκνυνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Οι μη-διυδροπυριδινικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου, όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ΚΜ.¹⁰⁷ Η αμιοδαρόνη αποτελεί την έσχατη λύση στους ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να επιτευχθεί έλεγχος συχνότητας με συνδυασμό φαρμάκων ή όταν δεν πληρούν τα κριτήρια για προσπάθεια ελέγχου της

καρδιακής συχνότητας με μη φαρμακολογικά μέσα, όπως κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου και βηματοδότηση.¹⁰⁸

Επί αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής, έλεγχος της συχνότητας μπορεί να επιχειρηθεί με κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου και εμφύτευση βηματοδότη. Η κατάλυση του κολποκοιλιακού κόμβου ακολουθούμενη από εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη για την αντιμετώπιση του ιατρογενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ηλικιωμένους κυρίως ασθενείς μετά από αστοχία ή δυσανεξία στη φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας. Πρόκειται για απλή διαδικασία, χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές, δεν επιδεινώνει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και σε ορισμένους ασθενείς ενδέχεται να βελτιώσει και το κλάσμα εξώθησης.^{109,110} Σε νεότερους θα πρέπει να τίθεται ως επιλογή αφότου έχουν εξεταστεί και αποκλειστεί οι υπόλοιπες φαρμακευτικές ή μη θεραπευτικές επιλογές. Ως εκ τούτου, η επιλογή της θεραπευτικής βηματοδότησης καθοδηγείται από τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς.

Έλεγχος του ρυθμού

Τρίτο πυλώνα της θεραπευτικής προσέγγισης της ΚΜ αποτελεί ο έλεγχος του ρυθμού. Ο όρος «στρατηγική ελέγχου του ρυθμού» ενέχει τις στοχευμένες προσπάθειες επαναφοράς και διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού, με καρδιοανάταξη, χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων, κατάλυση με καθετήρα, μεμονωμένα την καθεμία ή συνδυασμό αυτών. Ο έλεγχος του ρυθμού συνοδεύεται από ικανοποιητικό έλεγχο της συχνότητας και ολοκληρωμένη προφυλακτική θεραπεία για το καρδιαγγειακό, που εμπεριέχει ακόμη και τις απαραίτητες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής.¹¹¹ Ο έλεγχος ρυθμού εφαρμόζεται με σκοπό τον περιορισμό των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΜ και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Με την πάροδο του χρόνου, η εξέλιξη της ΚΜ μειώνει εκθετικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και η αρρυθμία καθίσταται μη αναστρέψιμη ή επιδέχεται όλο και λιγότερο θεραπευτικές παρεμβάσεις.¹¹² Ο έγκαιρος έλεγχος του ρυθμού ενδέχεται να τροποποιεί την έκβαση, χωρίς αυτό να έχει επιβεβαιωθεί βιβλιογραφικά. Έρευνες έδειξαν πως ο έλεγχος του ρυθμού ελάττωσε σημαντικά τα ποσοστά εξέλιξης της ΚΜ, συγκριτικά με τον έλεγχο της συχνότητας.¹¹³ Προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης της ΚΜ θεωρήθηκαν η προχωρημένη ηλικία, η εμμένουσα μορφή της ΚΜ και το προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ή μη. Οι πρώιμες παρεμβάσεις, που θα μπορούσαν να ανακόπτουν τις προοδευτικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με την ΚΜ, αποσκοπούν στην πρόληψη της εξέλιξης της ΚΜ και συμπεριλαμβάνουν την βελτιστοποίηση των παραγόντων κινδύνου.¹¹⁴

Γενικώς η επίτευξη του στόχου αυτού σχετίζεται με τη διάρκεια της ΚΜ και την ύπαρξη ή όχι υποκείμενης νόσου. Πριν επιχειρηθεί φαρμακευτική ή ηλεκτρική καρδιομετατροπή της ΚΜ, απαιτείται η άρση πιθανών υποκείμενων αιτιών. Σε αυτά περιλαμβάνονται οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαίτερα η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαίμία, ο υπερθυρεοειδισμός, η υποξαιμία στους ασθενείς με πνευμονική πάθηση, τα συστηματικά φλεγμονώδη και λοιμώδη νοσήματα και ο τοξικός δακτυλιδισμός. Σε πολλές περιπτώσεις η αντιμετώπιση των προαναφερθέντων είναι επαρκής για την αυτόματη ανάταξη της ΚΜ, η οποία παρατηρείται στο 50% των περίπου των ασθενών.

Πάντως, αποδεκτή συχνότητα των κοιλιών πρέπει να επιτυγχάνεται σε όλους, ανεξάρτητα τους ασθενείς και με τις δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις, ενώ η απόφαση

για την αποκατάσταση ή όχι του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού πρέπει κυρίως να βασίζεται στη συμπτωματολογία του ασθενή. Έτσι, για παράδειγμα, η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού δεν ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς, ηλικιωμένους ασθενείς και ιδιαίτερα σε εκείνους με αυξημένο μέγεθος του αριστερού κόλπου ($>$ ή $=$ 50mm), ενώ η αποκατάσταση και η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού πρέπει να επιχειρείται σε νέους ασθενείς με συμπτωματική ΚΜ.

Καρδιοανάταξη

Σε ασθενείς που εμφανίζουν οξεία αιμοδυναμική αστάθεια, δηλαδή συμπτωματική υπόταση, συγκοπτικό επεισόδιο, οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιογενή καταπληξία ή εξελισσόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία, σε συνδυασμό με ταχεία κοιλιακή συχνότητα, απαιτείται άμεση παρέμβαση με ηλεκτρική καρδιοανάταξη, χωρίς καθυστερήσεις. Η ηλεκτρική συγχρονισμένη καρδιοανάταξη συνεχούς ρεύματος είναι μακράν πιο αποτελεσματική από τη φαρμακευτική καρδιοανάταξη και αποκαθιστά άμεσα τον φλεβοκομβικό ρυθμό.¹¹⁵ Στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς υπάρχει η σχετική άνεση της επιλογής ανάμεσα στη φαρμακευτική ή την ηλεκτρική καρδιοανάταξη, η οποία είναι πιο αποτελεσματική, αλλά απαιτεί τη χορήγηση καταστολής, καθώς είναι επώδυνη ως διαδικασία. Αν προηγηθεί αντιαρρυθμική αγωγή, αυτή ενδέχεται να συνεισφέρει στην αποτελεσματικότητα της ηλεκτρικής καρδιοανάταξης.¹¹⁶ Ως προς την τελευταία, υποστηρίζεται ότι η κλιμακούμενης ενέργειας στρατηγική αποδίδει λιγότερο από την εφαρμογή σταθερής μέγιστης ενέργειας.¹¹⁷ Ωστόσο, η ύπαρξη θρόμβου στον αριστερό κόλπο αποτελεί αντένδειξη για την προσπάθεια μη επείγουσας καρδιοανάταξης.

Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής της ΚΜ μετά από εκλεκτική καρδιοανάταξη παρατηρείται σε προχωρημένες ηλικίες, στο γυναικείο φύλο, σε προηγούμενη ανάγκη καρδιοανάταξης, σε συνοδά νοσήματα όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η ΧΑΠ, η δομική καρδιοπάθεια και η διάταση του αριστερού κόλπου. Πριν τη διενέργεια της καρδιοανάταξης, ιδανικά θα πρέπει να βελτιστοποιούνται οι δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, με σκοπό τη διευκόλυνση διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Το πρώτο βήμα για την πρόληψη των υποτροπών της ΚΜ ύστερα από επιτυχή φαρμακευτική ή ηλεκτρική καρδιομετατροπή είναι η αναγνώριση και αντιμετώπιση ενδεχόμενης υποκείμενης αιτίας.¹¹⁸ Έτσι, για παράδειγμα, στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, η αρτηριακή πίεση πρέπει να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα και στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο να αντιμετωπιστεί η μυοκαρδιακή ισχαιμία. Σημαντική είναι και η αντιμετώπιση συνοδών εξωκαρδιακών παθήσεων, όπως της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, του συνδρόμου υπνικής άπνοιας και του υπερθυρεοειδισμού.

Η ασφαλής ηλεκτρική καρδιοανάταξη προϋποθέτει καταστολή του ασθενούς, με τη χορήγηση μιδαζολάμης ή και προποφόλης, και εξασφάλιση επαρκούς αναλγησίας, καθώς και επώδυνη, με παράλληλη συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς, τουλάχιστον της οξυμετρίας και της αρτηριακής του πίεσης ανά μικρά τακτά διαστήματα. Οι χορηγούμενες από τον καρδιοανατάκτη-απινιδωτή ηλεκτρικές εκκενώσεις πρέπει να συμπίπτουν χρονικά με την κορυφή του κύματος R (συγχρονισμένες ηλεκτρικές εκκενώσεις) για την αποφυγή πρόκλησης κοιλιακής

μαρμαρυγής. Η πρώτη συγχρονισμένη ηλεκτρική εκκένωση πρέπει να έχει ενέργεια 150-200J. Σε περίπτωση αποτυχίας χορηγούνται επιπρόσθετες συγχρονισμένες ηλεκτρικές εκκενώσεις, η ενέργεια των οποίων αυξάνεται προοδευτικά μέχρι 360J. Εάν και πάλι δεν αποκατασταθεί ο φυσιολογικός φλεβοκομβικός ρυθμός, δύναται να χορηγηθεί ιβουτιλίδη και στην συνέχεια να γίνει νέα απόπειρα ηλεκτρικής καρδιομετατροπής.¹⁹

Πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της καρδιοανάταξης ή αμέσως μετά είναι τα δερματικά εγκαύματα και η βραδυκαρδία, που αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια ατροπίνη ή ισοπροτερενόλη ή προσωρινή διαδερμική βηματοδότηση. Έχει φανεί πως η προσθιοπίσθια θέση των ηλεκτροδίων αποκαθιστά αποτελεσματικότερα τον φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό, ωστόσο άλλες βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν πως η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων σε συγκεκριμένες θέσεις δεν είναι κριτικής σημασίας για την επιτυχή έκβαση της καρδιοανάταξης.^{119,120}

Η φαρμακευτική καρδιοανάταξη, περιλαμβανομένης της στρατηγικής του “pill in the pocket”, μπορεί να εφαρμοστεί σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, ωστόσο το κατά πόσο είναι πραγματικά αποτελεσματική δεν είναι πάντοτε ξεκάθαρο, δεδομένης της πιθανής αυθόρμητης επαναφοράς του φλεβοκομβικού ρυθμού εντός 48 ωρών από την έναρξη της ΚΜ. Εξαιτίας αυτού, έχει νόημα να εξετάζεται και η στρατηγική “αναμονής και παρακολούθησης”, συνήθως για λιγότερο από 24 ώρες, σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης ΚΜ, ως εναλλακτική αποφυγής της πρώιμης καρδιοανάταξης.¹²¹

Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου εξαρτάται από τον τύπο και τη βαρύτητα της σχετιζόμενης υποκείμενης καρδιακής νόσου. Σε ασθενείς χωρίς ιδιαίτερη υπερτροφία ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ή ισχαιμική καρδιακή νόσο, η φλεκαϊνίδη αποκαθιστά άμεσα, εντός 3-5 ωρών, και με ασφάλεια τον φλεβοκομβικό ρυθμό τουλάχιστον στους μισούς ασθενείς. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, έχει ένδειξη η αμιωδαρόνη, η οποία δρα περιορισμένα και με κάποια χρονική καθυστέρηση, αλλά επιβραδύνει εντός 12 ωρών την καρδιακή συχνότητα.¹²² Από τα φάρμακα που δρουν από το στόμα, ικανοποιητικά είναι τα αποτελέσματα με τη δοφελιτίδη, η οποία δύναται να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ένα μειονέκτημα του φαρμάκου αυτού είναι η σχετικά μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ριπιδοειδούς κοιλιακής ταχυκαρδίας, μέχρι και 3%, η οποία περιορίζει τη χορήγηση της σε εσωτερικούς ασθενείς, ώστε να παρακολουθούνται οι ηλεκτρολύτες και το διάστημα QT μετά από κάθε δόση για 4 συνεχείς δόσεις.

Η κυριότερη επιπλοκή της καρδιομετατροπής (φαρμακευτικής ή ηλεκτρικής) της ΚΜ είναι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, εμφανιζόμενα στο 1-3% των περιπτώσεων. Έπειτα από την καρδιοανάταξη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ώστε να αναγνωρίζονται εγκαίρως πιθανές υποτροπές της ΚΜ, μέσω ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής, αλλά και για να εκτιμάται η αποτελεσματικότητα της τρέχουσας στρατηγικής ελέγχου του ρυθμού. Ενδέχεται να πρέπει να επιστρατευτεί κάποια άλλη εναλλακτική μέθοδος, όπως η κατάλυση με καθετήρα. Ακόμη, η παρακολούθηση κι επανεκτίμηση των ασθενών μετά από την καρδιοανάταξη δίνει τη δυνατότητα βελτιστοποίησης των συνθηκών που μπορούν να συνεισφέρουν στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, όπως τον έλεγχο της

αρτηριακής πίεσης, τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας, την εφαρμογή αναπνευστικής φυσικοθεραπείας κ.α.

Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής

Η παχυσαρκία αποτελεί αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΚΜ, που φαίνεται να αυξάνεται αναλογικά με το δείκτη μάζας σώματος (BMI).^{123,124} Επιδρά στον συνολικό κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, θρομβοεμβολής και θνητότητας στους ασθενείς με ΚΜ. Η εντατικοποίηση της απώλειας βάρους και η ολοκληρωμένη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς με ΚΜ, επιφέρει σημαντική ελάττωση των υποτροπών και των σχετιζόμενων με την ΚΜ συμπτωμάτων στον πληθυσμό των παχύσαρκων ασθενών.¹²⁵ Από μόνη της η διαιτητική παρέμβαση που αποσκοπεί στην επίτευξη υγιούς βάρους σώματος, βελτιώνει την αρτηριακή πίεση, τη δυσλιπιδαιμία και τις διαταραχές των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, τροποποιώντας θετικά το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου του ασθενούς.¹²⁶ Ενώ η ευεργετική επίδραση της μέτριας φυσικής δραστηριότητας είναι αυταπόδεικτη ως προς τη βελτίωση του καρδιαγγειακού προφίλ των ασθενών, αρκετές μελέτες αναφέρουν υψηλά ποσοστά ΚΜ σε αθλητές που συμμετέχουν σε αθλήματα αντοχής και έχουν έντονη σωματική δραστηριότητα.^{127,128} Οι συστάσεις προβλέπουν την επιδίωξη μιας μέτριας έντασης σωματικής άσκησης για την πρόληψη εμφάνισης ή υποτροπής των επεισοδίων ΚΜ, αλλά αποφυγή μακροχρόνιας άσκησης υπερβολικής αντοχής, όπως ο μαραθώνιος ή το τρίαθλο μεγάλων αποστάσεων, ιδίως σε ηλικίες άνω των 50.

Συνήθως διενεργείται σε περίπτωση αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής (αστοχία ή δυσανεξία) ή προτίμησης του ασθενή και συνίσταται στην ηλεκτρική απομόνωση των πνευμονικών φλεβών. Η μέθοδος στηρίζεται στη διαπίστωση ότι η παθολογική αυτοματικότητα προερχόμενη από τις πνευμονικές φλέβες ευθύνεται για την έναρξη της ΚΜ σε ποσοστό έως και 80% των περιπτώσεων. Εκτός από την απομόνωση των πνευμονικών φλεβών, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν στις περιπτώσεις εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής την επιπρόσθετη χορήγηση υψίσυχνου ρεύματος στις περιοχές με αυξημένη συχνότητα εκπόλωσης κατά τη διάρκεια της ΚΜ, καθώς επίσης την επιλεκτική δημιουργία «γραμμών κατάλυσης» που μιμούνται την εγχείρηση Maze. Όμως οι πρακτικές αυτές συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικού άτυπου κολπικού περυγισμού. Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού με καρδιοχειρουργική επέμβαση (εγχείρηση Maze) απαιτεί εξειδίκευση και εφαρμόζεται σε περιορισμένο αριθμό καρδιοχειρουργικών κέντρων.¹⁹

2. Μετεγχειρητική Κολπική Μαρμαρυγή

Ως μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή (MKM) ορίζεται η νεοεμφανιζόμενη ΚΜ στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Η πλειονότητα των επεισοδίων MKM χαρακτηρίζεται από σύντομη διάρκεια, αυτόματη υποχώρηση και απουσία συμπτωμάτων, με ένα μικρό ποσοστό αυτών να προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια και συμπτώματα από το αναπνευστικό ή το καρδιαγγειακό.¹²⁹ Η κλινική πρόκληση έγκειται στην προσπάθεια να ξεκαθαριστεί εάν ένα επεισόδιο ΚΜ αποτελεί ένα παροδικό συμβάν με αυτοπεριοριζόμενο χαρακτήρα ή την εναρκτήρια εκδήλωση εγκατάστασης χρόνιας ΚΜ.¹³⁰

Διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές μεταβολές μπορούν να ενισχύσουν την προϋπάρχουσα κολπική ευπάθεια ορισμένων ασθενών στην εκδήλωση της ΚΜ. Αρκετά επεισόδια MKM είναι αυτοπεριοριζόμενα και πολλά από αυτά χωρίς κλινική συμπτωματολογία, ωστόσο δεν παύουν να αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μυοκαρδιακού εμφράγματος και θνητότητας. Η MKM μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση αιμοδυναμικής αστάθειας, νεφρικών επιπλοκών, παράταση της νοσηλείας, αύξηση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης και αυξημένη επίπτωση ενδονοσοκομειακού θανάτου.¹³¹ Η MKM εμφανίζεται συνήθως μεταξύ της δεύτερης και τέταρτης μετεγχειρητικής ημέρας, αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, την παραμονή στο νοσοκομείο, τις δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης και τη συνολική θνητότητα.^{132,133}

2.1 Επιδημιολογία

Η ΚΜ αποτελεί την πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία που μπορεί να συμβεί σε χειρουργικά πλαίσια. Η επίπτωση της MKM ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης, με σημαντικότερο διαχωρισμό αυτόν της καρδιοχειρουργικής ή μη επέμβασης, όπου σημειώνεται σε ποσοστά 30% και 3% σε ασθενείς 45 ετών και άνω, αντίστοιχα.^{129,134} Ανεξαρτήτως των αξιοσημείωτων βελτιώσεων και τροποποιήσεων της προεγχειρητικής φροντίδας των ασθενών, η MKM εξακολουθεί να εμφανίζεται σε εξαιρετικά μεγάλο ποσοστό των καρδιοχειρουργικών ασθενών, γεγονός που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία συνοδών νοσημάτων, όπως καρδιακή ή και νεφρική ανεπάρκεια, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή θρομβοεμβολικής νόσου ή την ύπαρξη επιπλοκών από την αντιπηκτική αγωγή.¹³⁵ Εκδηλώνεται στο 20-50% μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, στο 10-30% έπειτα από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση στον θώρακα και στο 5-10% των ασθενών μετά από αγγειοχειρουργική ή μείζονα επέμβαση παχέος εντέρου.¹³⁶⁻¹³⁸ Η μέγιστη επίπτωση της MKM εντοπίζεται μεταξύ της δεύτερης και τέταρτης μετεγχειρητικής ημέρας.¹³⁹

2.2 Αιτιοπαθογένεια

Δεν υπάρχει ικανή σαφήνεια σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της MKM. Σε γενικές γραμμές, όπως προαναφέρθηκε, η ΚΜ είναι το αποτέλεσμα πολλαπλών κυκλωμάτων μικροεπανεπισόδου που υπάρχουν ταυτόχρονα εντός του κόλπου και συχνά πυροδοτούνται από μια εστιακή πηγή των πνευμονικών φλεβών.^{140,141} Έτσι, σε έδαφος ενός προϋπάρχοντος ηλεκτροφυσιολογικού υποστρώματος και ενός υπερκείμενου εναύσματος, στα περιεγχειρητικά πλαίσια, τελικώς εκδηλώνεται η

ΜΚΜ. Οι θεωρίες σχετικά με τους εκλυτικούς παράγοντες, κάνουν λόγο για ανάμειξη της κολπικής διάτασης, του χειρουργικού τραυματισμού των κόλπων, της άσηπτης περικαρδίτιδας και των υψηλών συγκεντρώσεων των κατεχολαμινών στην κυκλοφορία και της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, που προκαλείται από την αναντιστοιχία προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου από το μυοκάρδιο.¹⁴²⁻¹⁴⁹

Τόσο εντός όσο και εκτός χειρουργικών πλαισίων, η προχωρημένη ηλικία αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΚΜ, καθώς η διαδικασία της γήρανσης προκαλεί ελλείμματα στη διακυτταρική επικοινωνία, μέσω απόπτωσης και ίνωσης του κολπικού μυοκαρδίου.¹⁵⁰ Η προκύπτουσα ενδοκοιλιακή επιβράδυνση της αγωγιμότητας μπορεί να χρησιμεύσει ως υπόστρωμα για τα πολλαπλά κυκλώματα μικροεπανεισόδου που θεωρούνται υπαίτια για την εμφάνιση της ΚΜ.¹⁵¹ Η συσχέτιση μεταξύ του καρδιακού ρυθμού ηρεμίας και της ανάπτυξης μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής πιθανώς σχετίζεται με τη σχέση μεταξύ καρδιακού ρυθμού και του τόνου του πνευμονογαστρικού, με τον χαμηλότερο προεγχειρητικό συμπαθητικό τόνο να ασκεί προστατευτική δράση για τις μετεγχειρητικές αρρυθμίες.¹⁵²

Κατά την προεγχειρητική διαστρωμάτωση του κινδύνου για ανάπτυξη ΜΚΜ, λαμβάνονται υπόψη όλοι οι παράγοντες πυροδότησης της εν λόγω αρρυθμίας, τόσο όσοι σχετίζονται αμιγώς με τον ασθενή, αλλά και όσοι σχετίζονται με τη φύση της χειρουργικής επέμβασης. Στην πρώτη κατηγορία συγκαταλέγονται η μεγαλύτερη ηλικία, το ανδρικό φύλο, οι συννοσηρότητες, δηλαδή η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η δομική βαλβιδοπάθεια, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας και το ιστορικό προηγηθείσας ΚΜ. Ακόμη, το ιστορικό αρρυθμιών σε προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις, το ιστορικό κατάχρησης εξαρτησιογόνων ουσιών, όπως το αλκοόλ και τα ναρκωτικά, ο υπερθυρεοειδισμός, το προηγούμενο αίσθημα παλμών και η κατηγορία 3 ή 4 της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων (ASA 3 ή 4).

Στους παράγοντες που σχετίζονται με την χειρουργική επέμβαση, ανήκουν το είδος της χειρουργικής επέμβασης, με τις αγγειακές και ενδοκοιλιακές επεμβάσεις να έχουν σαφώς μεγαλύτερη επίπτωση της ΜΚΜ, καθώς και η διάρκεια τυχούσας διεγχειρητικής υπότασης εάν είναι μεγαλύτερη των 10 λεπτών. 17 Ο κυριότερος εκλυτικός παράγοντας της ΜΚΜ θεωρείται ο σημαντικά αυξημένος συμπαθητικός τόνος, είτε πρωτοπαθώς, είτε δευτεροπαθώς, εξαιτίας του χειρουργικού αλγαινού ερεθίσματος, της αναιμίας, της υποξίας, της υπογλυκαιμίας, των μεταβολών στην κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου ή του πιθανού συνοδού υπερθυρεοειδισμού.¹⁵³ Εκλυτικοί παράγοντες της ΜΚΜ θεωρούνται, επίσης, ο ανεξέλεγκτος πόνος, η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησιαίμια και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η απότομη διακοπή της αγωγής με βήτα αποκλειστές ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου προεγχειρητικά, η περιεγχειρητική υποξία, είτε λόγω πνευμονικής εμβολής, είτε λόγω ατελεκτασιών, η διεγχειρητική υπόταση, η υπογκαιμία και η αφυδάτωση, μια πρόσθετη λοίμωξη όπως σήψη ή πνευμονία, η υποθερμία, η θυρεοειδική δυσλειτουργία, η απεξάρτηση του ασθενούς από εξαρτησιογόνες ουσίες όπως το αλκοόλ, οι βενζοδιαζεπίνες, η κοκαΐνη κ.α., η άμεση διέγερση του μυοκαρδίου από περιεγχειρητικά χορηγούμενες κατεχολαμίνες, καθώς και η σοβαρή αναιμία (Hb<7g/dL). Η αναιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα πυροδότησης ενός επεισοδίου ΜΚΜ και μια τέτοια κλινική εκδήλωση, είναι πιθανό να αποτελεί την πρώτη ένδειξη οξείας μετεγχειρητικής αιμορραγίας.^{154,155} Όσον αφορά τις επεμβάσεις στον θώρακα,

η έκταση της εκτομής του πνευμονικού παρεγχύματος (πνευμονεκτομή έναντι λοβεκτομής), η εκτομή λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο, αλλά και η ανάγκη για επανειλημμένες θωρακοτομές, αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης MKM.^{156,157}

Εκτός από τις κλινικές συνθήκες, μπορεί να προμηνύει αρρυθμιογένεση και μια αλλοίωση στο προεγχειρητικό καρδιογράφημα, όπως παραδείγματος χάρη, τα πρόωρα κολπικά συμπλέγματα.^{154,158-163} Έχειδειχθεί ότι η διάρκεια των κυμάτων P μας πληροφορεί για τον κίνδυνο εμφάνισης της ΚΜ.¹⁶⁴ Ο παρατεταμένος χρόνος ενδοκοιλιακής και μεσοκοιλιακής αγωγιμότητας, καθώς και η ανομοιογενής διάδοση του φλεβοκομβικού ερεθίσματος, με την οποία σχετίζεται και η διασπορά των κυμάτων P, στοιχειοθετούν ένα ηλεκτροφυσιολογικό κολπικό υπόστρωμα που καθιστά το μυοκάρδιο των κόλπων επιρρεπές στην εγκατάσταση της ΚΜ.¹⁶⁵

Η λίστα των αναφερόμενων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση MKM είναι εκτενής, όμως κανένας από τους παράγοντες αυτούς δεν είναι παθογνωμονικός. Η πληθώρα των θεωριών παθογένεσης της MKM, που περιλαμβάνουν εύλογες υποθέσεις, όπως διασπορά της κολπικής ανερέθιστης περιόδου, παράταση της εκπόλωσης της φάσης 3, ενισχυμένο αυτοματισμό, αύξηση του χρόνου μεσοκοιλιακής αγωγιμότητας, μειωμένη ταχύτητα αγωγιμότητας, κολπικά διαμεμβρανικά δυναμικά και μετατοπίσεις υγρών και ηλεκτρολυτών, υποδηλώνει είτε την πολυπλοκότητα των μηχανισμών της MKM, είτε την ελλιπή εκ μέρους μας κατανόηση, ή και τα δύο.¹⁶⁶ Ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν MKM παρά την επαρκή θρομβοπροφύλαξη, ενώ άλλοι δεν εμφανίζουν, ακόμη και χωρίς θρομβοπροφυλακτική κάλυψη, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι τόσο το δομικό υπόστρωμα που ευνοεί την αρρυθμιογένεση, όσο και το χειρουργικό ερέθισμα, δεν επαρκούν ως μεμονωμένοι παράγοντες για τη δημιουργία και την εγκατάσταση της ΚΜ, αλλά απαιτείται ένας συνδυασμός ποικίλων παραγόντων.¹⁶⁷

Η αλληλεπίδραση οξέων παραγόντων, όπως η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, το οξειδωτικό στρες με το υποκείμενο παθολογικό κολπικό υπόστρωμα, επισπεύδει την ηλεκτρική αστάθεια και την πυροδότηση της ΚΜ κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Έχειδειχθεί ότι η αύξηση του συμπαθητικού τόνου ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ότι τα προεγχειρητικά επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι υψηλότερα σε ασθενείς με MKM συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς MKM, γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή εμπλοκή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην παθογένεση της MKM.^{168,169} Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της MKM, αποτελούν ένα σύμπλοκο προϋπαρχόντων παραγόντων που υποχρεώνουν το κολπικό μυοκάρδιο σε αναδιαμόρφωση, ενισχύοντας έτσι την ευαλωτότητα τους σε αρρυθμιογένεση, μαζί με περιεγχειρητικά εναύσματα που μεταβάλλουν την τοπική ομοιόσταση και ευνοούν την εγκατάσταση της ΚΜ.

Η MKM μεταβάλλει τα φυσικά χαρακτηριστικά της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς προκαλώντας συμπτώματα εκ του αναπνευστικού ή και του καρδιαγγειακού. Ως ταχυαρρυθμία, προκαλεί ταχεία και ακανόνιστη κοιλιακή συχνότητα, η οποία πιθανώς να οδηγεί σε ανεπαρκή αιματική ροή στην στεφανιαία κυκλοφορία, μη ικανοποιητική αναλογία προσφοράς και μυοκαρδιακής ζήτησης οξυγόνου, με τελικό αποτέλεσμα την μυοκαρδιακή ισχαιμία.¹⁷⁰ Ακόμη, στα πλαίσια της ταχυαρρυθμίας αυτής ελαττώνεται ο διαστολικός χρόνος πλήρωσης και η

καρδιακή παροχή. Σπανίως, η MKM μπορεί να εμφανιστεί κλινικά ως βραδυαρρυθμία, η οποία επίσης προκαλεί ελάττωση της καρδιακής παροχής.

2.3 Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Το μεγαλύτερο ποσοστό ερευνών σχετικά με την MKM έχει διενεργηθεί σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.^{171,172} Η MKM, που αποτελεί αρκετά συχνή επιπλοκή μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση (30%-50%), αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα, τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας και τη συνολική θνητότητα των ασθενών.¹⁷³ Ο συνδυασμός αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μαζί με τη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης βαλβίδας προκαλεί τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης MKM, ο οποίος αγγίζει το 60-80% των ασθενών.¹⁷⁴ Η μεταβλητότητα των σημειούμενων ποσοστών επίπτωσης οφείλεται στις επιμέρους πληθυσμιακές ομάδες, τις συννοσηρότητες των ασθενών, τον τύπο της εκάστοτε χειρουργικής επέμβασης, τον διαφορετικό βαθμό χειρουργικής καταπόνησης του μυοκαρδιακού ιστού, καθώς και στις μεθόδους παρακολούθησης και ανίχνευσης των τυχόντων επεισοδίων ΚΜ.

Το 70% των περιπτώσεων της MKM συμβαίνει εντός των πρώτων τεσσάρων μετεγχειρητικών ημερών, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης της κορυφώνεται την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα.¹⁷⁵ Ο χαρακτήρας της είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων αυτοπεριοριζόμενος, με μέση διάρκεια τις 12 ώρες και στα 4/5 των ασθενών σημειώνεται αυτόματη επαναφορά σε φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό εντός του πρώτου εικοσιτετραώρου από την έναρξη της αρρυθμίας.¹⁷⁶ Ωστόσο, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, θα σημειωθεί υποτροπή, με ένα δεύτερο επεισόδιο αρρυθμίας εντός δύο ημερών από το πρώτο επεισόδιο.¹⁷⁷ Αν και συχνά ασυμπτωματική, η MKM ενδέχεται να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια ή και κάποιο εμβολικό επεισόδιο που μπορεί να παρατείνει την παραμονή στην μετεγχειρητική μονάδα εντατικής θεραπείας και να γιγαντώσει τους κινδύνους που σχετίζονται με τον ήδη επιβαρυνόμενο χαρακτήρα των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

Είναι εύκολα αντιληπτό ότι, μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες πραγματοποιούνται χειρισμοί απευθείας στην καρδιά, δημιουργούνται αυξημένες καρδιακές πιέσεις και εγκαθίσταται τοπική φλεγμονή, ευνοείται η κλινική εκδήλωση της MKM. Η φύση των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων προκαλεί στους ασθενείς τεράστιες μεταβολές στη φυσιολογία τους, όπως η συστηματική φλεγμονή, η εκσεσημασμένη απελευθέρωση κατεχολαμινών στην κυκλοφορία, οι αλλαγές στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οι μετακινήσεις μεγάλου όγκου υγρών στα διαμερίσματα του σώματος και η νευροχυμική απόκριση στο χειρουργικό ερέθισμα, οι οποίες αποτελούν πιθανούς πυροδότες αρρυθμιών.^{133,178} Μελέτες έχουν δείξει πως οι κόλποι διατηρούν την ηλεκτρική τους δραστηριότητα σε κάποιο βαθμό κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, παρά την χορήγηση επαρκούς καρδιοπληγίας, γεγονός που προδιαθέτει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία και συνεπώς καθιστά το κολπικό μυοκάρδιο επιρρεπές σε αρρυθμίες.¹⁷⁹ Με την υποχώρηση της φλεγμονής και την ιστική επιδιόρθωση του χειρουργικού τραύματος, είναι συχνή και η υποχώρηση της MKM.¹⁸⁰

Οι κλινικές εκδηλώσεις της MKM δεν φαίνεται να διαφέρουν από εκείνες της ΚΜ που εμφανίζεται σε μη χειρουργικά πλαίσια. Μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, ενδείξεις MKM μπορούν να αποτελέσουν η αιμοδυναμική αστάθεια και η

ελάττωση της καρδιακής παροχής. Η διάγνωση αυτής τίθεται σχετικά άμεσα, λόγω της ενδεδειγμένης ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης την καρδιοχειρουργικών ασθενών και της τακτικής καταμέτρησης των ζωτικών σημείων τους.

Για την εμφάνιση MKM μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση έχουν ενοχοποιηθεί παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, τα συνοδά νοσήματα (υπέρταση, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κ.α.), η ύπαρξη στο ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων KM και όσον αφορά στη φύση της χειρουργικής επέμβασης, ο παρατεταμένος χειρουργικός αποκλεισμός της αορτής και ο τύπος της επέμβασης (στην αορτική βαλβίδα, στη μιτροειδή, στη στεφανιαία κυκλοφορία). Έτσι, η επίπτωση της νεοεμφανιζόμενης KM είναι σαφώς χαμηλότερη έπειτα από διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI), συγκριτικά με χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, παρατήρηση που πιθανώς εμπλέκει στην αρρυθμογένεση την καρδιοπνευμονική παράκαμψη ή και την καρδιοπληγία, ως παράγοντες πυροδότησης.

Συχνά, πριν εμφανιστεί MKM, προηγείται αύξηση του φλεβοκομβικού ρυθμού και έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα, συνθήκες που υποδηλώνουν αύξηση του συμπαθητικού τόνου.^{181,182} Μετεγχειρητικά διαπιστώνονται αυξημένες συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης στον ορό των ασθενών, γεγονός που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης MKM.¹⁸³ Η επίπτωση της MKM είναι μικρότερη έπειτα από μεταμόσχευση καρδιάς, όπου διενεργείται απονεύρωση αυτής, συγκριτικά με άλλα είδη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.¹⁸⁴

Παρότι η χρονιότητα της KM σχετίζεται με εμβολικά επεισόδια, τόσο τα εγκεφαλικά όσο και τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, συμβαίνουν σε ποσοστό λιγότερο από 3% των ασθενών.¹⁸⁵ Η γνώμη των ειδικών για τη διαχείριση της KM μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση προτείνει τη διαχείριση ενός βραχύβιου επεισοδίου MKM χωρίς τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.^{186,187} Δεν υπάρχουν ωστόσο οδηγίες σχετικά με την βραχυπρόθεσμη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, όπως και οδηγίες για τη χρήση μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής που αποσκοπεί στη μείωση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς που αναπτύσσουν MKM μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Παρόλο που ορισμένες κλινικές παρεμβάσεις ελαττώνουν αποδεδειγμένα την επίπτωση της MKM σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, η καθολική εφαρμογή αντιπηκτικής θεραπείας στα πλαίσια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων δεν έχει αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της.¹⁸⁸

2.4 Μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Η MKM αποτελεί σημαντική επιπλοκή και έπειτα από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, ωστόσο είναι σαφώς λιγότερο καλά μελετημένη και η συχνότητα εμφάνισής της, που είναι μικρότερη από τις περιπτώσεις εμφάνισης KM μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ποικίλλει σημαντικά, ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης.¹²⁹ Οι θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται σε ανατομικές δομές κοντά στην καρδιά, όπως στον οισοφάγο και στο μεσοθωράκιο, πλησιάζουν περισσότερο τους μηχανισμούς πυροδότησης της KM μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, παρά τους αντίστοιχους μηχανισμούς που προκαλούν KM μετά από εξωθωρακική χειρουργική επέμβαση.¹⁸⁹

Μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, οι εκλυτικοί παράγοντες της MKM, έχουν συνήθως πιο συστηματικό χαρακτήρα. Στους παράγοντες αυτούς που σχετίζονται με τον ασθενή συγκαταλέγονται η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, η Καυκάσια φυλή, οι προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια, αυξημένο BNP ή NT-proBNP ενώ οι παράγοντες που αφορούν στη χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνουν τον επείγον χαρακτήρα της επέμβασης, την πραγματοποίηση γενικής αναισθησίας, τη διεγχειρητική υπόταση και τη διενέργεια ενδοκρανιακής ή ενδοκοιλιακής επέμβασης.^{190,191} Ως προς τους μετεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου, η υποξία, ο πόνος και η ναυτία, το θετικό ισοζύγιο υγρών, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και μια συνοδός λοίμωξη ευνοούν την εμφάνιση της MKM. Όσοι ασθενείς αναπτύσσουν MKM, πιθανότατα διαθέτουν ήδη το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα για την ανάπτυξη αυτής, η οποία επισπεύδεται με τη συμβολή του αυξημένου αδρενεργικού τόνου και της δράσης αιμοδυναμικών στρεσογόνων παραγόντων.

Στην MKM μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, οι παράγοντες πυροδότησης της δύνανται να βελτιωθούν ή και να υποχωρήσουν μετά την επέμβαση, με αποτέλεσμα την ενδεχόμενη υποχώρηση και της ίδιας της αρρυθμίας. Αντιθέτως, οι παράγοντες κινδύνου για πρόκληση MKM μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, όπως συστηματικοί παράγοντες και ελλιπής προετοιμασία του ασθενούς, είναι πιθανότερο να παραμείνουν μετά την επέμβαση και να προσδώσουν στην KM υποτροπιάζοντα χαρακτήρα. Στις περιπτώσεις εμφάνισης MKM μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, στους εμπλεκόμενους μηχανισμούς συγκαταλέγονται η τροποποίηση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού, η εκσεσημασμένη φλεγμονώδης και νευροενδοκρινική απόκριση στο χειρουργικό στρες, η οποία ενισχύεται περαιτέρω όταν πρόκειται για επείγουσα χειρουργική επέμβαση.¹⁹² Ο επείγον χαρακτήρας μιας χειρουργικής επέμβασης επιβαρύνει τον ασθενή με μακράν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών και θνητότητας, σε σύγκριση με τις προγραμματισμένες επεμβάσεις.¹⁹³

Η MKM εμφανίζεται συχνά και έπειτα από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με κακοήθεια.¹⁹⁴ Μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι ασθενείς συνήθως αναρρώνουν σε μια γενική πτέρυγα, χωρίς συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση, με αποτέλεσμα τη μη ανίχνευση ενδεχόμενων επεισοδίων ασυμπτωματικής KM και την αδυναμία υπολογισμού του ακριβούς χρόνου έναρξης ενός επεισοδίου MKM.¹⁹⁵ Απαραίτητη προϋπόθεση για την ανίχνευση της αρρυθμίας αποτελεί η ενδεδειγμένη ηλεκτροκαρδιογραφική μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με μόνιτορ, συνθήκη που δεν είναι πάντοτε διαθέσιμη. Αρκετές μελέτες ανέδειξαν την υποεκτίμηση του επιπολασμού της MKM, εφόσον στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς παρέμειναν ασυμπτωματικοί και η διάρκεια των επεισοδίων αρρυθμίας ήταν ολιγόωρη. Επιπρόσθετα, σημειώθηκε χαμηλή επίπτωση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων ακόμη και στους ασθενείς που εμφάνισαν MKM, ενώ η ίδια η MKM φάνηκε να σχετίζεται άμεσα με περιεγχειρητικές επιπλοκές.

Κύριοι στόχοι της θεραπείας της MKM αποτελούν η ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου, η διαχείριση της φλεγμονής, των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και του ισοζυγίου υγρών, των περιεγχειρητικών λοιμώξεων και φυσικά η αποκατάσταση της ίδιας της αρρυθμίας.¹⁹⁶ Το σημαντικότερο βήμα στη διαχείριση της νεοεμφανιζόμενης MKM είναι ο εντοπισμός της υποκείμενης αιτία που πυροδοτεί την

εμφάνιση της αρρυθμίας. Το αν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός ή εμφανίζει κλινικά σημαντικές εκδηλώσεις, είναι το κύριο ερώτημα που θα καθορίσει και τον χαρακτήρα των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η επίλυση της αιτίας που προκάλεσε αρχικά την ΚΜ, αρκεί για την υποχώρηση της. Στους ασθενείς με εμμένουσα μορφή ΚΜ, θεμελιώδης θεραπευτική παρέμβαση θεωρείται ο έλεγχος του ρυθμού. Η καθολική εφαρμογή ελέγχου του ρυθμού δεν προβλέπεται βάσει των στοιχείων που προκύπτουν από τις μέχρι τώρα μελέτες, καθώς η έκθεση των ασθενών στις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής υπερτερεί του κλινικού οφέλους των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Σε οποιοδήποτε στάδιο της θεραπείας εμφανιστεί αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενούς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο φαρμακευτικής ή ηλεκτρικής ανάταξης της αρρυθμίας.

3. Φλεγμονή και Κολπική μαρμαρυγή

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει διόλου ευκαταφρόνητος όγκος στοιχείων που συνδέουν τη φλεγμονή με τις αρτηριακές αθηροθρομβωτικές διαταραχές και ως εκ τούτου με την ΚΜ, εφόσον στην παθοφυσιολογία της περιγράφεται η εγκατάσταση μιας προθρομβωτικής και υπερπηκτικής κατάστασης. Η προθρομβωτική αυτή κατάσταση χαρακτηρίζεται από διαταραχές στην αιμόσταση, βλάβη ή δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.¹⁹⁷ Μεταξύ των δεικτών φλεγμονής, η αύξηση της IL-6 και της CRP, καθώς και το αυξημένο ιξώδες πλάσματος, στοιχειοθετούν την ύπαρξη μιας φλεγμονώδους κατάστασης μεταξύ των ασθενών με χρόνια ΚΜ, αποτελώντας παράλληλα δείκτες προθρομβωτικής κατάστασης, που σχετίζονται ενδεχομένως και με άλλες κλινικές μεταβλητές των ασθενών, όπως η ύπαρξη συννοσηροτήτων ή κάποιας υποκείμενης αγγειακής νόσου. Τα υψηλά επίπεδα των δεικτών φλεγμονής στην ΚΜ μπορεί να οφείλονται τόσο την ίδια την ΚΜ, όσο και στην συνύπαρξη επιπρόσθετων καρδιαγγειακών παθήσεων στον ασθενή.^{198,199} Ποικιλία φλεγμονωδών μηχανισμών και μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένης της CRP και της ιντερλευκίνης-6, θεωρείται ότι λαμβάνουν μέρος στην αρτηριακή θρομβογένεση, όπως παραδείγματος χάρη στην παθοφυσιολογία του εμφράγματος του μυοκαρδίου.²⁰⁰⁻²⁰²

Ποικίλες μελέτες έχουν αποπειραθεί να διαλευκάνουν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της προθρομβωτικής κατάστασης που παρατηρείται στην ΚΜ. Στα πλαίσια αυτά, έχει δειχθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και της παρουσίας στον αριστερό κόλπο ή στο ωτίο αυτού, της αυτόματης ηχογόνου αντίθεσης (spontaneous echo contrast) στο διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα, που υποδεικνύει στάση του αίματος στους καρδιακούς θαλάμους και αποτελεί καλώς αναγνωρισμένο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για θρομβοεμβολή και ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ.^{203,204} Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η CRP, που αποτελεί δείκτη συστηματικής φλεγμονής και εμπλέκεται στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, εκτός από τη συσχέτιση της με την ύπαρξη της ΚΜ, δύναται να προβλέψει έμμεσα και τον αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης ΚΜ και ΑΕΕ.^{200,205}

Τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί σαφές ότι εστιακά εκφορτιζόμενα κύτταρα, που εντοπίζονται συχνότερα στα στόμια της πνευμονικής φλέβας, οδηγούν σε κολπική εκτοπία και παροξυσμική ΚΜ. Δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη εάν η πυροδότηση της ΚΜ ενεργοποιεί άμεσα φλεγμονώδεις διεργασίες ή εάν η παρουσία μιας προϋπάρχουσας συστηματικής φλεγμονώδους κατάστασης προάγει τον περαιτέρω επίμονο χαρακτήρα της ΚΜ.¹⁴¹ Ο επίμονος χαρακτήρας της ΚΜ, ενδέχεται να συντηρείται από τις δομικές αλλαγές που έχουν επισυμβεί στο κολπικό μυοκάρδιο έπειτα από τις φλεγμονώδεις διεργασίες που έχουν προηγηθεί. Αποπτωτική απώλεια κολπικών μυοκυττάρων μπορεί να επισυμβεί σε περιπτώσεις υψηλής ρυθμικής

δραστηριότητας της ΚΜ, η οποία υπερφορτώνει τα μυοκύτταρα με ασβέστιο.²⁰⁶ Στην κάθαρση των αποπτωτικών αυτών μυοκυττάρων μπορεί να λάβει μέρος η CRP, λειτουργώντας ως οψονίνη.²⁰⁷ Επακόλουθο της απώλειας μυοκυττάρων αποτελεί η ίνωση αντικατάστασης. Συνεπώς, αυτή η ήπια φλεγμονώδης απόκριση, πιθανώς να αποτελεί στάδιο της διαδικασίας δομικής αναδιαμόρφωσης που σχετίζεται με τον επίμονο χαρακτήρα της ΚΜ.^{208,209}

Τόσο οι αγγειακές όσο και οι εξωαγγειακές φλεγμονώδεις εστίες πυροδοτούν την παραγωγή και την απελευθέρωση στην κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκων και της ιντερλευκίνης IL-1, οι οποίες ακολούθως διεγείρουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα ώστε να παράξουν προπηκτικά και προσκολλητικά μόρια και άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Οι κυτοκίνες επάγουν την παραγωγή της IL-6, η οποία με τη σειρά της διευκολύνει την ηπατική παραγωγή άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως της CRP. Η τελευταία, αναγνωρίζοντας φωσφολιπιδικά θραύσματα των κατεστραμμένων κυττάρων και μερικών ξένων παθογόνων, συνδέεται με την φωσφοχολίνη κι έτσι ενεργοποιείται η κλασική οδός του συμπληρώματος.²¹⁰

Ακόμη και στα περιεγχειρητικά πλαίσια, μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η χρονική πορεία εμφάνισης και εξέλιξης της ΚΜ, πορεύεται παράλληλα με την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και την ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος.^{211,212} Έπειτα από μια καρδιοχειρουργική επέμβαση, εγείρεται μια έντονη φλεγμονώδης διεργασία, με κύριους εμπλεκόμενους μηχανισμούς την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η εμφάνιση της ΚΜ μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αγγίζοντας ποσοστά από 25% έως 40%, ήγειρε υποψίες για τη συσχέτιση της ΚΜ με τη φλεγμονή. Μελέτες που ακολούθησαν αυτή την υπόθεση, ανέδειξαν σημαντική αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης IL-6, με αυτά να κορυφώνονται στην έκτη μετεγχειρητική ώρα και μετέπειτα αύξηση της CRP, με κορύφωση των επιπέδων αυτής την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα. Τα συμπλέγματα συμπληρώματος-CRP αυξάνονται κι αυτά την δεύτερη ή την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα, ενώ η συχνότητα εμφάνισης των κολπικών αρρυθμιών αγγίζει το μεγαλύτερο ποσοστό της μεταξύ της δεύτερης και τρίτης μετεγχειρητικής ημέρας.²¹¹ Έχει παρατηρηθεί μια διφασική ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος, η πρώτη κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και η δεύτερη εντός των πρώτων 5 μετεγχειρητικών ημερών. Στην δεύτερη αυτή φάση παρατηρούνται παράλληλα αυξημένα επίπεδα CRP και αυξημένη επίπτωση της ΚΜ.

Φλεγμονώδεις μεταβολές έχουν παρατηρηθεί και εκτός χειρουργικού πλαισίου, σε ασθενείς με μη ΜΚΜ. Οι βιοψίες κολπικού μυοκαρδίου που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με μονήρη ΚΜ, ανθεκτική στην αντιαρρυθμική αγωγή, ανέδειξαν ίνωση, καρδιομυοκυτταρική νέκρωση και αξιοσημείωτες φλεγμονώδεις διηθήσεις. Σε ασθενείς με μόνιμη ΚΜ, οι καρδιακοί κόλποι εμφάνισαν

νιτροποίηση πρωτεϊνών μεσολαβούμενη από το υπεροξυνιτρικό ανιόν, εναλλαγή των ισομορφών της μυοσίνης, καθώς και αυξημένη ίνωση.^{209,213}

Όπως έχειδειχθεί, η φλεγμονή με όλες τις ιστολογικές και ανατομικές αλλαγές που επιφέρει, είτε κατέχει δευτεροπαθή ρόλο ως προς την εμφάνιση της ΚΜ, είτε αιτιολογικό, συμμετέχει ενεργά στην αναδιαμόρφωση της δομής των κόλπων και αυξάνει την τάση για τη διατήρηση της ΚΜ. Η εμπλοκή της φλεγμονής φάνηκε τόσο μέσω βιοψιών μυοκαρδίου σε ασθενείς με μονήρη ΚΜ που έδειξαν υψηλό επιπολασμό μυοκαρδίτιδας, όσο και με μέτρηση των επιπέδων της hs-CRP που ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ σε σχέση με τους υγιείς ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Αυτό που παραμένει ασαφές είναι το αν η φλεγμονή αποτελεί απότοκο της ΚΜ ή αιτιολογικό παράγοντα αυτής.^{214,215}

Το οξειδωτικό στρες που συνεπάγεται μια φλεγμονώδης κατάσταση, είναι ένας ακόμη παράγοντας έμμεσης πυροδότησης ΚΜ, μέσω της αναδιαμόρφωσης των ιοντικών διαύλων και του ηλεκτρικού μετασχηματισμού του μυοκαρδίου.^{52,216} Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), παράγεται από μια πληθώρα κυττάρων του ανοσιακού σε συνθήκες φλεγμονώδους απόκρισης και ελαττώνει τα επίπεδα των κοννεξινών 40 και 43.²¹⁷ Οι κοννεξίνες σχηματίζουν χασμοσυνδέσμους που επιτρέπουν τη διέλευση ιόντων από το ένα κύτταρο στο άλλο, επομένως τη μεταφορά των ηλεκτρικών σημάτων από το ένα κύτταρο στο άλλο. Μείωση των κοννεξινών συνεπάγεται επιβράδυνση της αγωγιμότητας, ετερογένεια στη μετάδοση του ηλεκτρικού σήματος κι επομένως επιρρέπεια στην ανάπτυξη ΚΜ.²¹⁸ Ο TNF-α προκαλεί απόπτωση των κολπικών μυοκαρδιακών κυττάρων, η οποία με τη σειρά της εγείρει την ενεργοποίηση των ινοβλαστών που οδηγούν σε ίνωση με την εναπόθεση κολλαγόνου στους ινοβλάστες. Η ίνωση συνεπάγεται δομική κολπική αναδιαμόρφωση που προδιαθέτει και σε συσταλτική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση και ακολούθως στην εμφάνιση της ΚΜ.

4. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

4.1 Φυσιολογία – Βιοχημεία

Η φλεγμονή είναι μια φυσιολογική προστατευτική απάντηση σε ιστική βλάβη, που προκαλείται από σωματικό τραύμα, βλαπτικές χημικές ουσίες ή μικροβιολογικούς παράγοντες. Αποτελεί προσπάθεια του οργανισμού να αδρανοποιήσει ή να καταστρέψει τους εισβάλλοντες οργανισμούς, να απομακρύνει τους ερεθιστικούς παράγοντες και να θέσει τις βάσεις για την επανόρθωση των ιστών. Όταν η επούλωση ολοκληρώνεται, η φλεγμονώδης διεργασία συνήθως υποχωρεί. Η φλεγμονή πυροδοτείται από την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών από τους κατεστραμμένους ιστούς και τα μεταναστευτικά κύτταρα. Οι ειδικοί χημικοί μεσολαβητές ποικίλλουν ανάλογα με το είδος της φλεγμονώδους διεργασίας και περιλαμβάνουν αμίνες, όπως η ισταμίνη και η 5-υδροξυτρυπταμίνη, λιπίδια, όπως οι προσταγλανδίνες, μικρά πεπτίδια, όπως η βραδυκίνη και μεγαλύτερα πεπτίδια, όπως η ιντερλευκίνη-1. Η ανακάλυψη της μεγάλης αυτής ποικιλίας έχει ξεκαθαρίσει το παράδοξο ότι ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο μπορεί να παρεμβαίνει στη δράση ενός συγκεκριμένου μεσολαβητή, σημαντικού σε έναν τύπο φλεγμονής, αλλά να μην έχει αποτέλεσμα σε φλεγμονώδεις διεργασίες που δεν περιλαμβάνουν τον μεσολαβητή-στόχο του φαρμάκου.²¹⁹

Οι προσταγλανδίνες και οι συγγενείς τους ενώσεις παράγονται σε ελάχιστες ποσότητες, πρακτικά από όλους τους ιστούς. Γενικώς, ενεργούν στους ιστούς στους οποίους συντίθενται και μεταβολίζονται ταχύτατα προς αδρανή προϊόντα στη θέση δράσης τους. Για τον λόγο αυτό οι προσταγλανδίνες δεν κυκλοφορούν στο αίμα σε μεγάλες ποσότητες. Οι θρομβοξάνες, τα λευκοτριένια και τα υδροϋπεροξυεικοσιτετρανοϊκά (HPETE) και υδροξυεικοσιτετρανοϊκά οξέα (HETEs) είναι συγγενικά λιπίδια και συντίθενται από τις ίδιες πρόδρομες ουσίες όπως και οι προσταγλανδίνες, μέσω αλληλένδετων οδών.²¹⁹

Το αραχιδονικό οξύ, ένα λιπαρό οξύ με 20 άτομα άνθρακα, είναι η κύρια πρόδρομη ουσία των προσταγλανδινών και των συγγενών τους ενώσεων. Είναι παρόν ως συστατικό των φωσfolιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, κυρίως της φωσφατιδυλοϊνσιτόλης και άλλων σύμπλοκων λιπιδίων. Στην ελεύθερη μορφή του αραχιδονικό οξύ απελευθερώνεται από τα ιστικά φωσfolιπίδια με τη δράση της φωσfolιπάσης A2 και άλλων ακυλοϋδρολασών, μέσω μιας διεργασίας που ελέγχεται από ορμόνες και άλλα ερεθίσματα. Υπάρχουν δύο κύριες οδοί για τη σύνθεση των εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ, η οδός της κυκλοοξυγενάσης και η οδός της λιποξυγενάσης.

Όλα τα εικοσανοειδή με κυκλικές δομές, δηλαδή οι προσταγλανδίνες, οι θρομβοξάνες και οι προστακυκλίνες συντίθενται μέσω της οδού της κυκλοοξυγενάσης. Έχουν διαπιστωθεί δυο ισομερή ένζυμα κυκλοοξυγενάσης. Η κυκλοοξυγενάση-1 είναι υπεύθυνη για τη φυσιολογική παραγωγή προστανοειδών, ενώ η κυκλοοξυγενάση-2 προκαλεί την αυξημένη παραγωγή προστανοειδών που συμβαίνει στις εστίες νόσου και φλεγμονής. Η COX-1 περιγράφεται ως ένα ένζυμο

«συντήρησης» (housekeeping) που ρυθμίζει φυσιολογικές κυτταρικές διεργασίες, όπως η γαστρική κυτταροπροστασία,, η αγγειακή ομοιόσταση, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η νεφρική λειτουργία. Η COX-2 εκφράζεται κατά κύριο λόγο σε συνθήκες ιστικής φλεγμονής, λόγω χάρη έπειτα από μια χειρουργική επέμβαση. Οι ιστοί στους οποίους εκφράζεται είναι ο εγκέφαλος και η μικρογλοία, τα κύτταρα του ενδοθηλίου, το επιθήλιο του εντέρου, τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας των νεφρών και τα διάμεσα νεφρικά κύτταρα.²¹⁹

Τα δύο ένζυμα είναι κατά 60% ομόλογα στην αλληλουχία αμινοξέων. Ωστόσο, η στερεοδιαμόρφωση των θέσεων δέσμευσης του υποστρώματος και των καταλυτικών περιοχών είναι ελαφρώς διαφορετική. Για παράδειγμα, η COX-2 διαθέτει μεγαλύτερο και πιο εύκαμπτο κανάλι για το υπόστρωμα από την COX-1. Οι δομικές διαφορές μεταξύ των δύο ενζύμων επέτρεψαν και την ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων της COX-2. Άλλο διακριτικό χαρακτηριστικό της COX-2 είναι ότι η έκφραση της αναστέλλεται από τα γλυκοκορτικοειδή, κάτι που ίσως συνεισφέρει στις σημαντικές αντιφλεγμονώδεις δράσεις αυτής της κατηγορίας φαρμάκων.

Εναλλακτικά, μερικές λιποξυγενάσες μπορούν να δράσουν στο αραχιδονικό οξύ, να σχηματίσουν 5-HPETE, 12-HPETE και 15-HPETE, τα οποία είναι ασταθή υπεροξειδικά παράγωγα τα οποία μετατρέπονται στα αντίστοιχα υδροξυλιωμένα παράγωγα (HETES) ή σε λευκοτριένια ή σε λιποξίνες, ανάλογα με τον ιστό. Πολλές από τις δράσεις των προσταγλανδινών επιτελούνται μέσω της δέσμευσης τους σε μεμβρανικούς υποδοχείς. Η δέσμευση αυτή ενεργοποιεί G πρωτεΐνες, οι οποίες ακολούθως ενεργοποιούν ή αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση ή ενεργοποιούν τη φωσφολιπάση C. Αυτό προκαλεί αυξημένο σχηματισμό διακυλογλυκερόλης και 1,4,5-τριφωσφορικής ινositόλης (IP3). Η PGF2a, τα λευκοτριένια και η θρομβοξάνη A2 (TXA2) επιτελούν ορισμένες δράσεις, ενεργοποιώντας το μεταβολισμό της φωσφατιδυλινοσιτόλης και προκαλώντας αύξηση του ενδοκυττάρου Ca²⁺.²¹⁹

Οι προσταγλανδίνες και οι μεταβολίτες τους, που παράγονται ενδογενώς στους ιστούς, δρουν ως τοπικά σήματα που επιτελούν τη λεπτή ρύθμιση της απάντησης ενός ειδικού κυτταρικού τύπου. Οι λειτουργίες τους ποικίλλουν πολύ, εξαρτώμενες από τον ιστό. Για παράδειγμα, η απελευθέρωση της TXA2 από τα αιμοπετάλια πυροδοτεί την επιστράτευση νέων αιμοπεταλίων προς συσσώρευση, που αποτελεί το πρώτο βήμα για τον σχηματισμό θρόμβου. Ωστόσο, σε άλλους ιστούς, αυξημένα επίπεδα της TXA2 μεταβιβάζουν διαφορετικό σήμα. Για παράδειγμα, σε ορισμένους λείους μύες η θρομβοξάνη επάγει τη σύσπαση.

4.2 Φαρμακολογία μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι ομάδα χημικώς διαφορετικών παραγόντων που διαφέρουν στην αντιπυρετική, αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση τους. Δρουν κυρίως αναστέλλοντας τα ένζυμα της κυκλοοξυγενάσης που καταλύουν το πρώτο βήμα στη βιοσύνθεση των προστανοειδών. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση προσταγλανδινών, τόσο με ωφέλιμες, όσο και με ανεπιθύμητες συνέπειες.²¹⁹ Η ασπιρίνη είναι το πρωτότυπο από τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ, το συχνότερα χρησιμοποιούμενο και το φάρμακο με το οποίο συγκρίνονται όλες οι άλλες αντιφλεγμονώδεις ουσίες. Η ασπιρίνη είναι ένα ασθενές οργανικό οξύ, μοναδικό ανάμεσα στα ΜΣΑΦ ως προς το ότι ακετυλιώνει με μη αντιστρεπτό τρόπο, και επομένως απενεργοποιεί, την κυκλοοξυγενάση.

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης, έχουν τρεις κύριες θεραπευτικές δράσεις, δηλαδή μειώνουν τη φλεγμονή, τον πόνο και τον πυρετό. Ωστόσο, δεν είναι όλα τα ΜΣΑΦ το ίδιο ισχυρά για κάθε μια από αυτές τις δράσεις. Ως προς τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις, η αναστολή της δράσης της κυκλοοξυγενάσης, ελαττώνει το σχηματισμό προσταγλανδινών και έτσι τροποποιεί αυτές τις πλευρές της φλεγμονής στις οποίες οι προσταγλανδίνες δρουν ως μεσολαβητές.

Σχετικά με την αναλγητική δράση των ΜΣΑΦ, προσταγλανδίνη E2 (PGE2) πιστεύεται ότι ευαισθητοποιεί τις νευρικές απολήξεις στη δράση της βραδυκινίνης, της ισταμίνης και άλλων χημικών μεσολαβητών που απελευθερώνονται τοπικά από τη φλεγμονώδη διεργασία. Έτσι, μειώνοντας τη σύνθεση της PGE2, τα ΜΣΑΦ καταστέλλουν την αίσθηση του πόνου. Η ασπιρίνη μπορεί επίσης να καταστείλει το ερέθισμα του πόνου σε υποφλοιώδεις θέσεις, δηλαδή στον θάλαμο και τον υποθάλαμο. Τα σαλικυλικά χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση του πόνου χαμηλής έως μέτριας έντασης, που οφείλεται σε επιπολής δομές, παρά σε αυτόν που προέρχεται από τα σπλάχνα. Η φαρμακοδυναμική των ΜΣΑΦ τα καθιστά ανώτερα από τα οπιοειδή στην αντιμετώπιση του πόνου που οφείλεται σε φλεγμονή.²¹⁹

Ο πυρετός προκύπτει όταν το σημείο διέγερσης του πρόσθιου υποθαλαμικού θερμορυθμιστικού κέντρου αυξάνεται. Αυτό μπορεί να προκληθεί από τη σύνθεση της PGE2, η οποία διεγείρεται όταν ένας ενδογενής πυρετογόνος παράγοντας, όπως η κυτοκίνη, απελευθερώνεται από μόλυνση, υπερευαισθησία, κακοήθεια ή φλεγμονή. Τα σαλικυλικά μειώνουν τη θερμοκρασία του σώματος σε ασθενείς με πυρετό, εμποδίζοντας τη σύνθεση και απελευθέρωση της PGE2. Η ασπιρίνη επανατοποθετεί τον «θερμοστάτη» στο φυσιολογικό και γρήγορα χαμηλώνει τη θερμοκρασία του σώματος των εμπύρετων ασθενών, αυξάνοντας την αποβολή θερμότητας, ως αποτέλεσμα περιφερειακής αγγειοδιαστολής και εφίδρωσης.

Από άποψη φαρμακοκινητικής, τα ΜΣΑΦ στην πλειονότητα τους χαρακτηρίζονται από ελάχιστο ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου, στενή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και καλή απορρόφηση έπειτα από χορήγηση από του στόματος, έχουν μικρό όγκο κατανομής και υπόκεινται σε γλυκουρονιδίωση στο ήπαρ και σε ηπατική τροποποίηση από τα κυτοχρώματα CYP2C8, 2C9 και 2C19.²²⁰⁻²²² Για να αξιολογηθεί ο βαθμός αποτελεσματικότητας και τοξικότητας ενός ΜΣΑΦ, λαμβάνεται υπόψη ο απαιτούμενος χρόνος μέχρι την επίτευξη μιας σταθερής κατάστασης στο πλάσμα, που ισοδυναμεί με το τριπλάσιο ή πενταπλάσιο του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου. Ως προς τον χρόνο ημίσειας ζωής τους, τα ΜΣΑΦ διακρίνονται σε βραχείας και μακράς δράσης. Σε περιπτώσεις μειωμένης ηπατικής σύνθεσης των πρωτεϊνών του πλάσματος, όπως λόγω χάρη στην κίρρωση του ήπατος και στην ενεργό φάση φλεγμονωδών νοσημάτων, ή σε περιπτώσεις αυξημένης απώλειας λευκωματίνης στα ούρα, όπως στο νεφρωσικό σύνδρομο, βρίσκονται στην κυκλοφορία υψηλότερα επίπεδα αδέσμευτων ενεργών μορφών των ΜΣΑΦ. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες ποικίλλουν ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο, την χορηγούμενη δόση και την ύπαρξη ή μη πολυφαρμακίας στον συγκεκριμένο ασθενή.

Στην εξαιρετική αποτελεσματικότητα των αντιφλεγμονωδών αυτών παραγόντων και των από του στόματος εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2, μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο η διείσδυση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από αυτά.²²³ Η φαρμακοδυναμικά σημαντική διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από τα χορηγούμενα στην τρέχουσα

κλινική πράξη ΜΣΑΦ, έγκειται στην ταχύτητα με την οποία διέρχονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στην ικανότητα τους να επιτυγχάνουν επαρκείς συγκεντρώσεις για την αναστολή της κεντρικής δραστηριότητας της COX-2.²²⁴ Η διέλευση ενός φαρμάκου από την κυκλοφορία του αίματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα πραγματοποιείται με τη διαδικασία της παθητικής διάχυσης, η οποία καθορίζεται από τον βαθμό πρωτεϊνικής δέσμησης, τη λιποδιαλυτότητα και τον ιονισμό του του φαρμάκου.²²⁵ Περιεγχειρητικά, είναι θεμιτό να χορηγούνται αναλγητικοί παράγοντες που διαπερνούν ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η διείσδυση των ΜΣΑΦ στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι ταχεία, μπορεί όμως να αναχαιτιστεί από υψηλού βαθμού πρωτεϊνική δέσμηση, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της επίτευξης επαρκών επιπέδων του φαρμάκου στο ΚΝΣ και επομένως καθυστέρηση της κλινικής εκδήλωσης των αναμενόμενων αναλγητικών ιδιοτήτων.

Η ιβουπροφαίνη ήταν το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας των παραγώγων του προπιονικού οξέος που κυκλοφόρησε στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ακολουθήθηκε από τη ναπροξένη, τη φαινοπροφαίνη, την κετοπροφαίνη, την φλουρβιπροφαίνη και την οξαπροζίνη. Όλα αυτά τα φάρμακα διαθέτουν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση και έχουν κερδίσει ευρεία αποδοχή, γιατί οι γαστρεντερικές δράσεις τους είναι λιγότερο έντονες από αυτές τις ασπιρίνης. Αυτά τα φάρμακα είναι αντιστρεπτοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης κι έτσι, όπως η ασπιρίνη, αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών αλλά όχι των λευκοτριενίων. Όλα απορροφώνται καλά μετά τη χορήγηση από το στόμα και συνδέονται σχεδόν πλήρως με την αλβουμίνη του ορού. Μεταβολίζονται στο ήπαρ και εκκρίνονται από τον νεφρό. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι από το γαστρεντερικό και κυμαίνεται από δυσπεψία μέχρι αιμορραγία. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το ΚΝΣ, όπως κεφαλαλγία, εμβοές και ζάλη, έχουν επίσης αναφερθεί. Τα συμβατικά ΜΣΑΦ προκαλούν και νεφροτοξικότητα, που περιλαμβάνει ελαττωμένη νεφρική αιμάτωση, μείωση της σπειραματικής διήθησης (GFR), περιφερικό οίδημα από κατακράτηση υγρών, διάμεση νεφρίτιδα και οξεία σωληνιαριακή νέκρωση.²²⁶⁻²²⁸

Οι δομικές διαφορές μεταξύ COX-1 και COX-2 επέτρεψαν την ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, όπως η σελεκοξίμη και η βαλδεκοξίμη, οι οποίοι διαφέρουν από τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ που αναστέλλουν τόσο την COX-1 όσο και την COX-2. Έτσι, τα πλέον διαθέσιμα ΜΣΑΦ διαθέτουν διαφορετικά επίπεδα εξειδίκευσης για τον υποδοχέα της COX-2. Τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ αναστέλλουν και τις δύο ισομορφές της κυκλοοξυγενάσης. Έτσι, τα παράγωγα του προπιονικού οξέος (ιβουπροφαίνη, κετοπροφαίνη, φλουρμπιπροφαίνη) και η ναπροξένη που αναστέλλουν με ισορροπημένο τρόπο τις δύο ισομορφές, χαρακτηρίζονται ως μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 αναστέλλουν σε διαφορετικό βαθμό τις δύο ενζυμικές ισομορφές. Παραδείγματος χάρη, η δικλοφαινάκη είναι 18 έως 29 φορές πιο ανασταλτική για την COX-2 συγκριτικά με την COX-1, ενώ η ροφεκοξίμη πραγματοποιεί 272 φορές ισχυρότερη αναστολή της COX-2. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, διαθέτουν αναλγητική ισχύ ανάλογη των μη εκλεκτικών ΜΣΑΦ, αλλά με σαφώς ελαττωμένο κίνδυνο γαστροδωδεκαδακτυλικού ερεθισμού και τοξικότητας, βρογχόσπασμου στους ασθενείς με άσθμα που επάγεται από την ασπιρίνη και καταστολής της αιμοπεταλιακής λειτουργίας (συσσώρευση και αιμόσταση).

Ωστόσο, οι αναστολείς της COX-2, όπως τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ, μπορεί να προκαλέσουν νεφρική ανεπάρκεια και να αυξήσουν τον κίνδυνο υπέρτασης. Πάντως,

για ασθενείς που απαιτούν χρόνια χρήση ΜΣΑΦ και βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικής τοξικότητας από ΜΣΑΦ, η πρωταρχική θεραπεία με έναν εκλεκτικό αναστολέα της COX-2 είναι μια λογική επιλογή. Η σελεκοξίμη είναι σημαντικά πιο εκλεκτική για την αναστολή της COX-2 συγκριτικά με την COX-1. Στην πραγματικότητα, στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται in vivo η σελεκοξίμη δεν εμποδίζει την COX-1. Σε αντίθεση με την αναστολή της COX-1 από την ασπιρίνη που είναι ταχύτατη και μη αντιστρεπτή, η αναστολή της COX-2 είναι χρονοεξαρτώμενη και αντιστρεπτή. Δεν αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και δεν αυξάνει το χρόνο ροής. Απορροφάται εύκολα, φτάνοντας στην κορυφαία συγκέντρωση σε περίπου 3 ώρες. Μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 (CYP2C9) και απεκκρίνεται με τα κόπρανα και τα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 11 ώρες και κατά συνέπεια λαμβάνεται συνήθως μία φορά ημερησίως.

Η μακροχρόνια θεραπεία με ειδικούς αναστολείς της COX-2 έχει φανεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικών επεισοδίων, ενώ αρκετά από τα φάρμακα αυτά έχουν αποσυρθεί. Πολλοί ειδικοί πιστεύουν ότι η μακροχρόνια θεραπεία με τα παλαιότερα ΜΣΑΦ, μη περιλαμβανομένης της ασπιρίνης, μπορεί επίσης να προκαλεί τέτοια προβλήματα. Επί του παρόντος, οι ασθενείς συμβουλεύονται να λαμβάνουν τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το βραχύτερο δυνατό χρονικό διάστημα.

4.3 Περιεγχειρητική χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων

Το χειρουργικό ερέθισμα και ο ιστικός τραυματισμός που επιτελούνται κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης, εγείρουν μια φλεγμονώδη απόκριση, μέσω πολλαπλών μεσολαβητών και υποδοχέων, που έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη πρωτογενούς πόνου, καθώς και την πιθανή μετάπτωση σε σύνδρομο χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Ο μη καλώς ελεγχμένος μετεγχειρητικός πόνος έχει σοβαρές δυσμενείς συνέπειες για τον ασθενή, που αφορούν στην ψυχική του σφαίρα, αλλά και στην φυσιολογία του, καθυστερώντας την κινητοποίηση του και την επούλωση του χειρουργικού τραύματος, μεταβάλλοντας την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος ή προκαλώντας ειλεό, ή ακόμη και μυοκαρδιακή ισχαιμία, με απώτερες συνέπειες τα φτωχά μετεγχειρητικά αποτελέσματα και την παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο.^{229,230} Έχει ακόμη συσχετιστεί με ανεπαρκή αναπνευστική προσπάθεια που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τις διαταραχές αερίων αίματος, δηλαδή υποξαιμία και υπερκαπνία, και τη δημιουργία ατελεκτασιών, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την επίπτωση της μετεγχειρητικής λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού.²³¹ Στις ψυχολογικές συνέπειες της ανεπαρκούς μετεγχειρητικής αναλγησίας συγκαταλέγονται το άγχος, το αίσθημα δυσφορίας, οι διαταραχές στον ύπνο, που δυσχεραίνουν σημαντικά την ανάρρωση και ενδέχεται να διαιωνιστούν και να συμβάλλουν στη μετάπτωση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου σε χρόνια.²³²⁻²³⁴

Θεμελιώδεις στόχοι της ανακούφισης του μετεγχειρητικού πόνου είναι η παροχή υποκειμενικού αισθήματος άνεσης στον ασθενή, η άμβλυνση των αντανakλαστικών απαντήσεων από το σωματικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα και η αναστολή της επαγόμενης από το χειρουργικό τραύμα μετάδοσης του προσαγωγού αλγινού ερεθίσματος. Απώτερος σκοπός αυτής της προσέγγισης είναι η ποιοτικότερη αποκατάσταση της λειτουργικότητας του ασθενούς, η χωρίς

περιορισμούς διευκόλυνση της κινητοποίησης του, καθώς και η ανάκτηση της ικανότητας για απρόσκοπτη αναπνοή και βήχα. Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του σοβαρού οξέος μετεγχειρητικού πόνου παραμένουν τα οπιοειδή, λόγω των ισχυρών αναλγητικών τους ιδιοτήτων. Ένα μειονέκτημα, όμως, των πολύτιμων αυτών αναλγητικών παραγόντων είναι το ότι στερούνται αντιφλεγμονωδών δράσεων και προκαλούν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, έμετο, ειλέο, κατακράτηση ούρων, κνησμό και αναπνευστική καταστολή, με αποτέλεσμα να γίνονται προσπάθειες περιορισμού της χρήσης τους.

Οι μονοπαραγοντικές τεχνικές μετεγχειρητικής αναλγησίας βρίθουν ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως απάντηση σε αυτό, εισήχθη στην κλινική πράξη η πολυπαραγοντική αναλγησία, η οποία μειώνει αξιοσημείωτα τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τα οπιοειδή, αξιοποιώντας τις συνεργικές δράσεις των διαφορετικών διαθέσιμων αναλγητικών παραγόντων. Η χρήση αναλγητικών από διαφορετικές φαρμακολογικές κατηγορίες και με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, επιτρέπει την ελάττωση των προς τον ασθενή χορηγούμενων δόσεων, μειώνοντας αυτομάτως την επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της κάθε κατηγορίας. Ο στρατηγικός συνδυασμός τουλάχιστον δύο κατηγοριών αναλγητικών φαρμάκων που μπλοκάρουν την αντίληψη του πόνου σε ποικίλες θέσεις τόσο στο περιφερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, σε συστηματική χορήγηση βελτιώνει την ανακούφιση από τον πόνο και μειώνει αισθητά την ανάγκη σε οπιοειδή.^{235,236}

Η πολυπαραγοντική αναλγητική προσέγγιση για τη διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου καθορίζεται από κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων για τη διαχείριση του οξέος πόνου (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management), οι οποίες ορίζουν τη λήψη, από το σύνολο των ασθενών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή ακεταμινοφαίνης σε εικοσιτετράωρη βάση, όπου δεν αντενδείκνυται.²³⁷ Επιπρόσθετα, μπορούν να χορηγηθούν και άλλοι αναλγητικοί παράγοντες, όπως οι ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων, τα αντισπασμωδικά, οι α2-αγωνιστές, τα τοπικά αναισθητικά και οι GABA αγωνιστές, και να συνοδευτούν από συμπληρωματικές αναλγητικές τεχνικές, όπως οι νευρικοί αποκλεισμοί και η διήθηση του χειρουργικού τραύματος με τοπικά αναισθητικά.²³⁸⁻²⁴³

Τα ΜΣΑΦ, μέσω της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης, διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές δράσεις, κι ως εκ τούτου έχουν ένδειξη στην περιεγχειρητική διαχείριση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου. Χρησιμοποιούνται ενίοτε ως μεμονωμένοι παράγοντες για τον ήπιο έως μέτριο πόνο, αλλά συνηθέστερα ως μέρος μιας πολυπαραγοντικής αναλγητικής προσέγγισης για τον μέτριο έως σοβαρό πόνο.²⁴⁴ Τα ΜΣΑΦ στο σύνολο τους έχουν δοκιμαστεί ως αναλγητικοί παράγοντες σε πληθώρα επεμβάσεων σχεδόν κάθε τύπου (γυναικολογικές, ουρολογικές, ΩΡΛ, καρδιοχειρουργικές, γενικής χειρουργικής κ.α.), μικρής και μεγάλης βαρύτητας, όπου και απέδειξαν την αποτελεσματικότητά τους.²⁴⁵⁻²⁵³ Ειδικά η κετορολάκη, με δυνατότητα παρεντερικής χορήγησης, χρησιμοποιείται σε ευρεία κλίμακα για περιεγχειρητική αναλγησία.^{254,255} Μελέτες έχουν δείξει πως τόσο οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, όσο και τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ, παρέχουν ισάξια και ικανοποιητική μετεγχειρητική αναλγησία. Η χρήση τους έχει σχετιστεί και με τη μείωση της επίπτωσης της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου, γεγονός που συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας ανάρρωσης στην μετεγχειρητική περίοδο.²⁵⁶

Στα πλαίσια της περιεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών, τα ΜΣΑΦ έχουν επιδείξει επιπρόσθετες, μη αναλγητικές ευεργετικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις.

Μελέτες έχουν συσχετίσει τη χορήγηση κετορολόκης με τη μειωμένη υποτροπή του καρκίνου του μαστού, γεγονός που αποδόθηκε στις αντιαγγειογενετικές ιδιότητες της κετορολόκης.²⁵⁷ Σε άλλες μελέτες, σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, η βραχυπρόθεσμη προεγχειρητική θεραπεία με ΜΣΑΦ είχε θετική επίδραση στην ελαττωμένη έκφραση από τα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου, ενός δείκτη βλαστικών κυττάρων που σχετίζεται με την πρόγνωση επιβίωσης.²⁵⁸

Σε περιπτώσεις σοβαρού μετεγχειρητικού πόνου σε ασθενείς με συννοσηρότητες που επιβάλλουν τη συγκρατημένη χρήση οπιοειδών, όπως παραδείγματος χάρη σε παχύσαρκους ασθενείς ή με σύνδρομο υπνικής άπνοιας, γίνονται προσπάθειες για επίτευξη της βέλτιστης αναλγησίας με τη χρήση ΜΣΑΦ σε συνδυασμό με ακεταμινοφαίνη. Έχειδειχθεί ότι η περιεγχειρητική χορήγηση ΜΣΑΦ ανακουφίζει σημαντικά τον μετεγχειρητικό πόνο, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρο το αν ο βέλτιστος χρόνος έναρξης της χορήγησης τους είναι προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά. Η πολυπαραγοντική αναλγητική προσέγγιση θα πρέπει να ξεκινά στην προεγχειρητική περίοδο, να εξασφαλίζεται επιμελώς διεγχειρητικά και να συνεχίζεται όσο κρίνεται αναγκαίο στην μετεγχειρητική περίοδο. Προεγχειρητικά θα πρέπει να εφαρμόζεται με προληπτικό χαρακτήρα, δηλαδή να αποσκοπεί στην αποτροπή της εγκατάστασης κεντρικής ευαισθητοποίησης στον πόνο που προκαλείται από τη χειρουργική τομή και την συνοδό φλεγμονή. Η προληπτική αναλγησία επιτυγχάνεται με την χορήγηση αναλγητικών παραγόντων πριν από την χειρουργική τομή. Στους παράγοντες αυτούς συγκαταλέγονται τα ενδοφλέβια ή από το στόματος ΜΣΑΦ, τα γκαμπαπεντινοειδή, η κεταμίνη, η παρακεταμόλη και το μαγνήσιο. Για τους παράγοντες αυτούς προβλέπεται και η μετεγχειρητική τους χορήγηση.^{259,260}

5. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή

Δεν έχει αποσαφηνιστεί επαρκώς η συσχέτιση της χρήσης των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 με την επιρρέπεια στη θρόμβωση. Η υπόθεση ότι η COX-2 εκφράζεται φυσιολογικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ως απάντηση στην φυσική τοιχωματική διατμητική τάση, παραμένει αμφισβητήσιμη. Μη αμφισβητήσιμη είναι, όμως, η παρατήρηση ότι η καταστολή της COX-2 προκαλεί μια σχετική ανισορροπία μεταξύ των επιπέδων της θρομβοξάνης και της PGI₂, υπέρ της θρομβοξάνης, εγκαθιστώντας συνθήκες αγγειοσυσπάσης και υπερπηκτικότητας.²⁶¹ Η PGI₂ είναι γνωστή για τις αγγειοδιασταλτικές της ιδιότητες και αποτελεί ισχυρό αναστολέα της συσώρευσης των αιμοπεταλίων.²⁶² Η επαγόμενη από τα ΜΣΑΦ καταστολή του εξαρτώμενου από την COX-2 σχηματισμού της PGI₂, δυνητικά αυξάνει την απόκριση σε θρομβωτικά και υπερτασικά εναύσματα και ξεκινά ή επιταχύνει τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.²⁶³

Περιεγχειρητικά οι ασθενείς βρίσκονται ήδη σε μια προθρομβωτική και υπερπηκτική κατάσταση, με τον θρομβωτικό κίνδυνο να μεγεθύνεται με την χρήση ΜΣΑΦ, ειδικά στις περιπτώσεις ασθενών με συνοδό καρδιαγγειακή ή εγκεφαλική αγγειακή νόσο. Τέτοιου τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ενισχυθούν από την παράλληλη λήψη από μερικούς ασθενείς ασπιρίνης, που αλληλεπιδρά με αρκετά μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ, όπως η ιβουπροφαίνη. Η παρέμβαση των ΜΣΑΦ στις αντιθρομβωτικές δράσεις της ασπιρίνης διενεργείται μέσω ανταγωνιστικής αναστολής στη θέση πρόσδεσης του υποδοχέα της COX-1.²⁶⁴⁻²⁶⁶ Δεδομένης της πιθανής άρσης της προστατευτικής δράσης της ασπιρίνης από ορισμένα ΜΣΑΦ, οι ασθενείς μπορεί να βρίσκονται εκτεθειμένοι σε ακόμη πιο θρομβωτικό περιβάλλον κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Μέχρι πρότινος, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών από τη χρήση ΜΣΑΦ είχε εστιαστεί στο κομμάτι της θρομβοεμβολής, ενώ πλέον επικεντρώνεται και στις διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας. Πληθώρα μελετών καταδεικνύουν πλέον κλινικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ διαφόρων ταχυαρρυθμιών και της χορήγησης ΜΣΑΦ. Μια αρρυθμία που εμπίπτει σε αυτή την κατηγορία είναι και η ΚΜ, η οποία αποτελεί σοβαρό επιβαρυντικό παράγοντα για νοσηρότητα από το καρδιαγγειακό στα περιεγχειρητικά πλαίσια.

Η προαρρυθμιογόνος ιδιότητα των φλεγμονωδών διεργασιών, οδήγησε στην εύλογη απορία του αν θα μπορούσαν να αποτελούν προστατευτικούς παράγοντες απέναντι στην μετεγχειρητική ανάπτυξη ΚΜ. Δεν υπάρχει μέχρι στιγμής σαφής απάντηση ως προς αυτό το ερώτημα. Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η φαρμακοδυναμική αυτής της κατηγορίας φαρμάκων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν, οι επιδράσεις τους στα επίπεδα των ιόντων και στον μεταβολισμό, ενδέχεται να ενισχύουν τη ροπή προς τις καρδιακές αρρυθμίες. Έτσι, είτε έμμεσα συσχετιζόμενες είτε μοιραζόμενες μια αιτιώδη σχέση, η συνύπαρξη χρήσης ΜΣΑΦ και της ΜΚΜ έχουν σοβαρές κλινικές επιπτώσεις.

Ανάμεσα στους αρρυθμιογόνους παράγοντες, δεν θα πρέπει να καταφρονείται η διαδικασία της φλεγμονής. Οι διάφορες κατηγορίες αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχουν επιδείξει τόσο αντιαρρυθμικές όσο και προαρρυθμικές δράσεις, που ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο της αρρυθμίας και το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα του

ασθενούς. Τα ΜΣΑΦ έχουν μελετηθεί, όπως και τα κορτικοστεροειδή, ως θεραπευτικοί παράγοντες στα πλαίσια της διαχείρισης της ΜΚΜ. Η κολχικίνη και τα κορτικοστεροειδή φάνηκε να λειτουργούν αντιαρρυθμικά σε περιπτώσεις ΜΚΜ, ενώ τα ΜΣΑΦ να αυξάνουν τον κίνδυνο κλινικής εκδήλωσης ΚΜ.

Επί κλινικής συνύπαρξης συστηματικών φλεγμονωδών καταστάσεων και χρήσης ΜΣΑΦ, συνθήκη που χαρακτηρίζει και την περιεγχειρητική περίοδο, καθίσταται σχεδόν αδύνατη η εξαγωγή συμπεράσματος για το ποια συνθήκη είναι τελικώς υπαίτια για την εμφάνιση της ΚΜ. Συνολικά, οι τελευταίες μελέτες καταλήγουν στο ότι η χορήγηση ΜΣΑΦ ευνοεί την εκδήλωση της ΚΜ. Ο επαγόμενος από τα ΜΣΑΦ καρδιαγγειακός κίνδυνος, εκφράζεται κλινικά με θρομβωτικά ή ισχαιμικά επεισόδια, τα οποία αποδίδονται στην προκαλούμενη ανισορροπία θρομβοξάνης και προστακυκλίνης, δύο μορίων που εμπλέκονται στην αγγειοκινητικότητα και στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.^{267,268} Καρδιακές αρρυθμίες μπορούν να προκαλέσουν τόσο τα ισχαιμικά μυοκαρδιακά επεισόδια, όσο και η νεφροτοξικότητα, μέσω της κατακράτησης των υγρών και της υπερκαλιαιμίας ή άλλων ηλεκτρολυτικών διαταραχών.²⁶⁹

Η αναστολή της κυκλοοξυγενάσης στους νεφρούς προκαλεί, με τη μεσολάβηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, γεγονός που τελικά αυξάνει την πίεση στον αριστερό κόλπο, τις περιφερικές αντιστάσεις και δυνητικά εξασθενεί τις δράσεις των αντιυπερτασικών και διουρητικών φαρμάκων.²⁷⁰⁻²⁷³ Το μηχανικό στρες που ασκείται στον αγωγίμο ιστό, δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες για την ανάπτυξη ΚΜ. Η ανάπτυξη της ΚΜ μπορεί να διευκολυνθεί και από την υπερκαλιαιμία που επάγουν τα ΜΣΑΦ, μέσω ελαττωμένης απέκκρισης στα άπω νεφρικά σωληνάκια, η οποία συμμετέχει στην διαταραχή της επαναπόλωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων.²⁷²

Επομένως, δεν έχει απλώς αμφισβητηθεί το γενικό προφίλ καρδιαγγειακής ασφάλειας των ΜΣΑΦ, αλλά υπάρχουν πλέον ισχυρές ενδείξεις για τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων και αρρυθμιών και στην περιεγχειρητική περίοδο, με τον κίνδυνο αυτό να αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση της εκλεκτικότητας των ΜΣΑΦ για τον υποδοχέα της COX-2. Κάθε απόφαση για κλινική παρέμβαση ή μη στο περιεγχειρητικό περιβάλλον θα πρέπει να λαμβάνεται με τη λογική του να υπερτερεί το όφελος έναντι του κόστους αυτής της παρέμβασης. Με τον ίδιο τρόπο, η περιεγχειρητική χορήγηση των ΜΣΑΦ, θα πρέπει να πραγματοποιείται με πολλή προσοχή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Είναι αυτονόητο πως θα πρέπει να είναι γνωστές και να λαμβάνονται υπόψη οι αλληλεπιδράσεις των συνταγογραφούμενων και χορηγούμενων ΜΣΑΦ με άλλα φάρμακα, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους.

ΜΕΡΟΣ 2ο

Α. Σκοποί και υποθέσεις

Η μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή (ΜΚΜ), η οποία ορίζεται ως η νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση, είναι ο σημαντικότερος τύπος δευτερογενούς κολπικής μαρμαρυγής.¹⁷² Επιπλέκει το 20-40% των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και το 10-20% των μη καρδιακών θωρακικών επεμβάσεων και σχετίζεται με δυσμενείς συνέπειες, όπως αιμοδυναμική αστάθεια, αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και επιμήκυνση της παραμονής στο νοσοκομείο.¹⁷² Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν διερευνηθεί σε βάθος, αλλά η ΜΚΜ μπορεί να προκληθεί από τη μυοκαρδιακή ισχαιμία και τη συμπαθητική ενεργοποίηση.^{172,274,275}

Επιπλέον, η σχέση μεταξύ της φλεγμονής και της κολπικής μαρμαρυγής είναι καλά τεκμηριωμένη και υποστηρίζεται από κλινικές μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς που δείχνουν ότι ακόμη και η τοπική φλεγμονή του μυοκαρδίου μπορεί να συμβάλει στην παθογένειά της.²⁷⁴⁻²⁷⁶ Η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε κολπική αναδιαμόρφωση, διαταραχές της αγωγιμότητας που διευκολύνουν την επανείσοδο, τροποποιημένη μοριακή έκφραση, αύξηση του οξειδωτικού στρες και διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, τα οποία μαζί με το χειρουργικό στρες μπορούν να ξεκινήσουν την ΜΚΜ.¹⁷²

Αρκετοί συγγραφείς έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση των ΜΣΑΦ με την κολπική μαρμαρυγή στο γενικό πληθυσμό. Οι De Caterina και συν. ανέφεραν ότι η χρήση ΜΣΑΦ σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 44% του κινδύνου χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής.²⁷⁷ Οι Schmidt και συν. ανέφεραν επίσης αυξημένο σχετικό κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής κατά 40-70% στους νέους χρήστες ΜΣΑΦ σε σύγκριση με τους μη χρήστες.²⁷⁸ Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση 114 τυχαιοποιημένων διπλών-τυφλών κλινικών δοκιμών ανέφερε ότι ορισμένα ΜΣΑΦ εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο αρρυθμίας.²⁷⁹

Πολύ λιγότερα είναι γνωστά σχετικά με τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της ΜΚΜ και τις επιδράσεις των ΜΣΑΦ στη συχνότητά της σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ως εκ τούτου, ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης της περιεγχειρητικής χορήγησης ΜΣΑΦ με την ΜΚΜ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

B. Υλικά και μέθοδοι

Πρωτόκολλο και καταχώριση

Το πρωτόκολλο καταχωρήθηκε στο διεθνές μητρώο συστηματικών ανασκοπήσεων PROSPERO στις 10 Μαρτίου 2023 (CRD42023402997). Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση παρουσιάστηκε σύμφωνα με τον κατάλογο ελέγχου PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Re-views And Meta-Analyses) (Συμπληρωματικός πίνακας 1).²⁸⁰

Στόχοι

Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χρήσης ΜΣΑΦ και της εμφάνισης MKM μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες, κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και στις 30 και 90 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν η συσχέτιση της MKM με τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, τις ημέρες μηχανικού αερισμού, τη διάρκεια παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και τη θνητότητα κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, στις 30 ημέρες και στις 90 ημέρες.

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Συμπεριλήφθηκαν όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, κλινικές μελέτες, συγκριτικές μελέτες, μελέτες κοορτής, πραγματιστικές κλινικές μελέτες, μελέτες επικύρωσης και μελέτες παρατήρησης που διερευνούσαν τη συσχέτιση των περιεγχειρητικών ΜΣΑΦ με την MKM σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν άρθρα ανασκόπησης, μελέτες περιπτώσεων, άρθρα που δεν δημοσιεύτηκαν στα αγγλικά και μελέτες σε ζώα. Η ομάδα σύγκρισης περιλάμβανε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Στρατηγική αναζήτησης

Η στρατηγική αναζήτησης αποσκοπούσε στη διερεύνηση όλων των διαθέσιμων δημοσιευμένων κλινικών μελετών από την 1^η Ιανουαρίου 2000 έως την 31^η Μαρτίου 2023 και σχεδιάστηκε από τέσσερις ερευνητές. Αρχικά πραγματοποιήθηκε μια αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed (MEDLINE) και Scopus για άρθρα που περιείχαν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά στην περίληψη ή τον τίτλο: “postoperative”, “atrial fibrillation”, “noncardiac surgery”, τους ‘wildcard’ όρους “postop*-fibril*”, ή οποιαδήποτε από τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: “anti-inflammatory”, “inflammation”, “anti-inflammatory treatment”, “anti-inflammatory drug” ή “non-steroidal anti-inflammatory drugs imaging”

(Παράρτημα). Στη συνέχεια αναζητήσαμε τα άρθρα που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια και οποιαδήποτε από τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: “postoperative”, “surgery”, ή “surgical” και τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: “complications”, “outcome”, “survival”. Πραγματοποιήθηκε άλλη μια αναζήτηση στους καταλόγους βιβλιογραφικών αναφορών των άρθρων για πρόσθετες μελέτες, και πραγματοποιήθηκε μια αναζήτηση για γκρίζα βιβλιογραφία στο Google Scholar. Επίσης, στη βάση δεδομένων ClinicalTrials.gov πραγματοποιήθηκε αναζήτηση για όλα τα άρθρα που περιείχαν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: “postoperative”, “atrial fibrillation” και “noncardiac surgery”. Η τελευταία βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις 30 Ιουνίου 2023.

Εξαγωγή δεδομένων

Οι τίτλοι και οι περιλήψεις των μελετών που προέκυψαν από τη στρατηγική αναζήτησης, καθώς και εκείνες που προέκυψαν από πρόσθετες πηγές, ελέγχθηκαν ανεξάρτητα από τρεις ερευνητές για τον εντοπισμό μελετών που ενδεχομένως πληρούν τα κριτήρια ένταξης που περιγράφονται ανωτέρω. Το πλήρες κείμενο των δυνητικά επιλέξιμων μελετών αξιολογήθηκε ανεξάρτητα ως προς την επιλεξιμότητά τους από τέσσερις ερευνητές. Οι διαφωνίες μεταξύ τους σχετικά με την επιλεξιμότητα των μελετών επιλύθηκαν με συζήτηση μεταξύ όλων των ερευνητών.

Χρησιμοποιήθηκε ένα τυποποιημένο έντυπο για την άντληση δεδομένων από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, επιτρέποντας την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και τη σύνθεση των στοιχείων. Οι πληροφορίες που εξήχθησαν περιλάμβαναν: στοιχεία δημοσίευσης (συγγραφείς, έτος), πληροφορίες για τη μελέτη (σχεδιασμός, πληθυσμός), τύποι και δόση ΜΣΑΦ, πληροφορίες για την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας. Τρεις ερευνητές εξήγαγαν ανεξάρτητα τα δεδομένα σε ένα προσχεδιασμένο φύλλο Excel. Τυχόν διαφωνίες ή αποκλίσεις σχετικά με την επιλεξιμότητα των μελετών επιλύθηκαν μέσω συζήτησης ή με τη συμβολή των άλλων ερευνητών, εάν ήταν απαραίτητο. Για τις μελέτες με ελλείποντα στοιχεία, οι ερευνητές ήρθαν σε επαφή με τους συγγραφείς τους για την απόκτηση των σχετικών δεδομένων.

Αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας

Τα άρθρα που αναρτήθηκαν αξιολογήθηκαν από τρεις ανεξάρτητους ερευνητές ως προς τη μεθοδολογική τους ποιότητα πριν από τη συμπερίληψή τους στην ανασκόπηση με τη χρήση τυποποιημένων εργαλείων κριτικής αξιολόγησης. Η ποιότητα των ενταγμένων μελετών παρατήρησης αξιολογήθηκε με το εργαλείο MINORS, ενώ για τις RCT χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0). Η αξιολόγηση της πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης πραγματοποιήθηκε με οπτική επιθεώρηση των διαγραμμάτων χοάνης. Τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Τυχόν διαφωνίες μεταξύ των συγγραφέων κατά τη διαδικασία

αξιολόγησης των άρθρων επιλύθηκαν με συζήτηση στην οποία συμμετείχαν όλοι οι συγγραφείς.

Ανάλυση δεδομένων και σύνθεση

Χρησιμοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση για την εκτίμηση των συγκεντρωτικών λόγων κινδύνου (pooled risk ratios) - (RR) μαζί με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) με ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Τα δεδομένα αξιολογήθηκαν για ετερογένεια με τη χρήση του στατιστικού I^2 και του τεστ χ^2 που ερμηνεύτηκαν με βάση την καθοδήγηση του Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Εγχειρίδιο Cochrane για συστηματικές ανασκοπήσεις παρεμβάσεων). Πραγματοποιήθηκε μια μεταγενέστερη (post-hoc) ανάλυση ευαισθησίας για το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) έναντι άλλων ΜΣΑΦ, επειδή η πλειονότητα των ασθενών λάμβαναν ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε χαμηλές δόσεις, κυρίως για την αντιθρομβωτική και όχι την αντιφλεγμονώδη δράση του. Τα διαγράμματα Funnel καθώς και το τεστ Begg δεν χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης λόγω του χαμηλού αριθμού των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε $p < 0,05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το R v4.2.

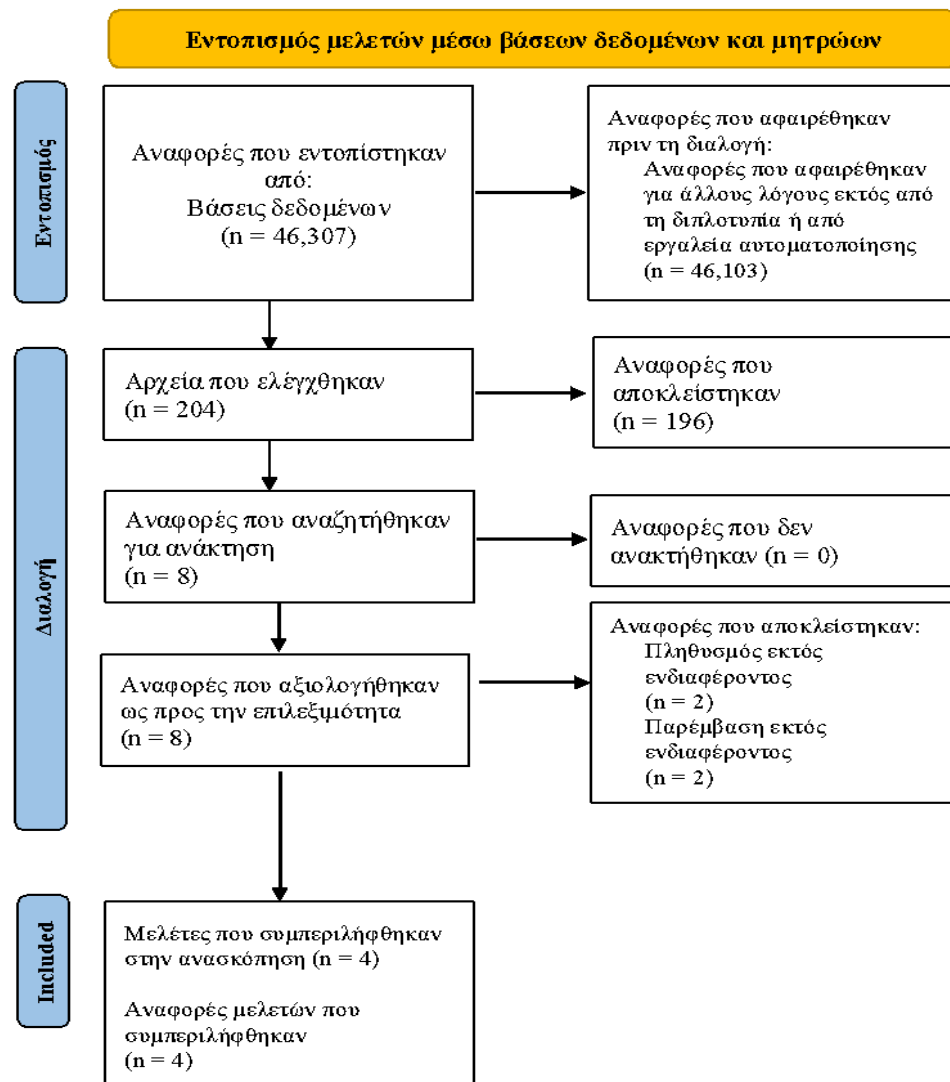
Γ. Αποτελέσματα

Συνολικά, εντοπίστηκαν και ελέγχθηκαν 46.307 σχετικές αναφορές. Από τις 204 παραπομπές, οκτώ κλινικές μελέτες επιλέχθηκαν για πλήρη ανασκόπηση με βάση την περίληψή τους και συμπεριλήφθηκαν στην τελική μας αξιολόγηση για πιθανή εξαγωγή δεδομένων (Σχήμα 1). Συνολικά, η εξαγωγή δεδομένων ήταν εφικτή σε τέσσερις κλινικές μελέτες (Πίνακας 1).²⁸¹⁻²⁸³

Χαρακτηριστικά της μελέτης

Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, η μία ήταν μια συγκεντρωτική ανάλυση δύο τυχαιοποιημένων διπλών τυφλών κλινικών δοκιμών²⁸¹, ενώ οι άλλες δύο ήταν μελέτες παρατήρησης.^{282,283} Η μελέτη των Gan και συν. περιελάμβανε δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση ≥ 1 δόσης υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνης-δικλοφενάκης (ΗΡΒCD-δικλοφενάκη) ή κετορελάκης σε 608 ασθενείς (μέση ηλικία ~48 ετών, 331 χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή/πυελική χώρα, 277 ορθοπεδικές χειρουργικές επεμβάσεις) και την εμφάνιση ΜΚΜ ως ανεπιθύμητου συμβάντος.²⁸¹ Η ενδοφλέβια ΗΡΒCD-δικλοφενάκη δεν αύξησε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών, σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης που χρησιμοποιήθηκε (παρακολούθηση 30 έως 37 ημερών), ενώ οι περισσότερες καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρές και είτε ήπιας είτε

μέτριας σοβαρότητας. Μόνο ένας (0,3%) ασθενής στην ομάδα ΗΡβCD-δικλοφενάκη υπέστη ΜΚΜ. Επιπλέον, η ανάλυση των Gan και συν. διαπίστωσε ότι η χρήση της ΗΡβCD-δικλοφενάκης δεν συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών, αλλά ο αριθμός αυτών των ασθενών ήταν σχετικά μικρός (72 συνολικά ασθενείς).²⁸¹



Σχήμα 1. Διάγραμμα (PRISMA) για συστηματικές της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν

Συγγραφέας, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών χωρίς ΜΣΑΦ	ΜΚΜ χωρίς ΜΣΑΦ	Αριθμός ασθενών με ΜΣΑΦ	ΜΚΜ με ΜΣΑΦ
Amar et al., 2005	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	93	24	38	14
Gan et al., 2016	Συγκεντρωτική ανάλυση δύο τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών φάσης III, με εικονικό φάρμακο και ενεργό συγκριτικό παράγοντα	148	0	460	1
Butt et al., 2018	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης (από μητρώο ασθενών) – υποομάδα ασπιρίνης	15320	4028	3830	906
Butt et al., 2018	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης (από μητρώο ασθενών) – υποομάδα ΜΣΑΦ	15320	3028	3830	869
Stronati et al., 2022	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης	2004	697	44	17

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ΜΚΜ: μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή.

Οι Butt et al. συμπεριέλαβαν δεδομένα για 1.520.109 ασθενείς χωρίς ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση και έλαβαν οποιοδήποτε είδος ΜΣΑΦ (κωδικός ATC M01A).²⁸² Από αυτούς, 6.048 (0,4%) ασθενείς εμφάνισαν ΜΚΜ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η διάμεση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 77 έτη (IQR: 69 έως 84 έτη- 43,2% άνδρες) και ο πιο κοινός τύπος χειρουργικής επέμβασης ήταν ορθοπεδικός (30,2% του συνόλου των επεμβάσεων). Οι ασθενείς που ανέπτυξαν ΜΚΜ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερο επιπολασμό καρδιαγγειακών και μη καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέπτυξαν ΜΚΜ.²⁸² Η ομάδα ΜΚΜ χαρακτηριζόταν από μεγαλύτερο επιπολασμό μη καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων, με εξαίρεση το ιστορικό καρκίνου και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, σε σύγκριση με την ομάδα κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας .

Οι Butt και συν. διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ΜΚΜ είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο επανεισαγωγής και νοσηλείας λόγω κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας (HR: 0,58, 95% CI: 0,53 - 0,63).²⁸² Η ολική θνητότητα αφορούσε 133,0 συμβάντα (95% CI: 127,6 - 138,7) και 108,5 συμβάντα (95% CI: 106,2 - 110,9) ανά 1.000 ανθρωποέτη για τους ασθενείς με ΜΚΜ και κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας,

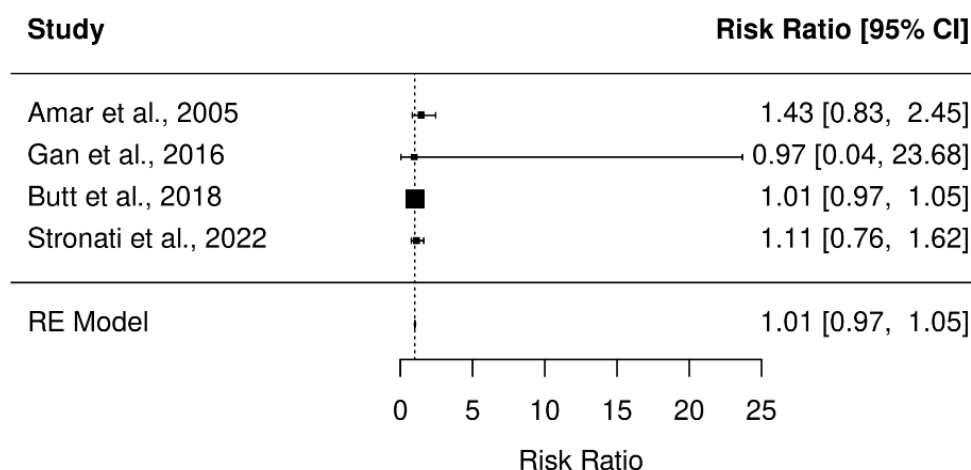
αντίστοιχα. Επίσης, η MKM συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας σε σύγκριση με την κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους (HR: 1,83, 95% CI: 1,67 - 2,01). Μετά από 1 έτος, η MKM συσχετίστηκε με παρόμοιο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας σε σύγκριση με την κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας (HR: 1,00, 95% CI: 0,93 - 1,07).²⁸²

Οι Stronati και συν. αξιολόγησαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της MKM σε 2.048 διαδοχικούς ασθενείς (1350 άνδρες, ηλικίας 72±12 ετών, χωρίς προηγούμενη διάγνωση κολπικής μαρμαρυγής) που υποβλήθηκαν σε όλους τους τύπους εκλεκτικής μη καρδιοχειρουργικής επέμβασης.²⁸³ Από αυτούς, 44 (2,1%) ασθενείς παρουσίασαν MKM. Όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις συννοσηρότητες, μόνο η ηλικία (76,4±7,7 έναντι 71,8±12,3, $p<0,001$), ο δείκτης μάζας σώματος (21,7±4,3 έναντι 23,6±5,4, $p=0,041$), η υπέρταση [41 (93%) έναντι 1490 (74%), $p=0,005$] και η θυρεοειδική δυσλειτουργία [11 (25%) έναντι 216 (11%), $p=0,012$] διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με MKM και των ασθενών χωρίς MKM. Ο χειρουργικός κίνδυνος ήταν γενικά υψηλότερος στην ομάδα MKM ($p<0,001$), ενώ ο αναθεωρημένος δείκτης καρδιακού κινδύνου ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,913$).²⁸³ Στην εν λόγω μελέτη, 17 (39%) ασθενείς με MKM και 697 (35%) ασθενείς χωρίς MKM έλαβαν ακετυλοσαλικυλικό οξύ ($p=0,621$) πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Ο διάμεσος χρόνος από τη χειρουργική επέμβαση έως τη διάγνωση του MKM ήταν 3 ημέρες (εύρος πρώτου έως τρίτου τεταρτημορίου 2 έως 4 ημέρες).²⁸³

Οι Amar et al.²⁸⁴ διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη για να προσδιορίσουν εάν τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σχετίζονται με την ανάπτυξη MKM και εάν η χρήση στατίνης σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση MKM μετά από θωρακοχειρουργική επέμβαση. Οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν 131 διαδοχικούς ασθενείς (ηλικία, >60 ετών) που διέτρεχαν κίνδυνο για MKM. Επιπλέον, συνέλεξαν στοιχεία για την προηγούμενη χρήση ΜΣΑΦ, χωρίς να διαχωρίσουν την ασπιρίνη από άλλα ΜΣΑΦ. Στην εν λόγω μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης της MKM στην ομάδα των ΜΣΑΦ (OR 1,43).²⁸⁴

Σύνθεση δεδομένων

Όλες οι μελέτες παρείχαν δεδομένα μόνο έως την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασθενείς που έλαβαν ΜΣΑΦ έναντι ασθενών που δεν έλαβαν, με αποτέλεσμα να προκύψει ένας συνολικός πληθυσμός 21.937 ατόμων.²⁸¹⁻²⁸⁴ Ωστόσο, οι τρεις μελέτες διέφεραν σημαντικά ως προς τον αριθμό των συμπεριληφθέντων ασθενών (Πίνακας 1). Συνολικά, η σύνθεση των δεδομένων δεν υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MKM σε ασθενείς που έλαβαν ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης) [RR (95%CI): 1,01 (0,97, 1,05), $p = 0,644$]. Δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων ($I^2 = 0\%$). Τα forest plots για τις διάφορες μετρήσεις παρουσιάζονται στην εικόνα 3 και μια σύνοψη των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.



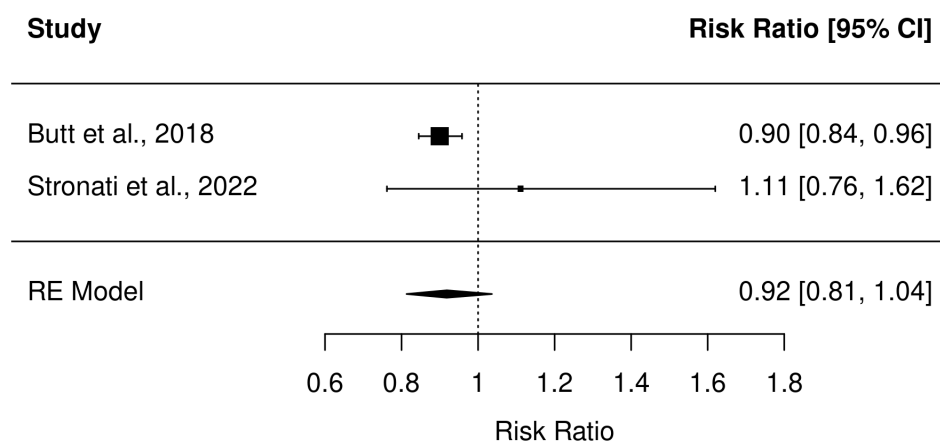
Εικόνα 3. Επίδραση των μη ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης) στην ανάπτυξη ΜΚΜ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Τιμές μικρότερες του 1 δεν ευνοούν την παρέμβαση.

Πίνακας 2. Περίληψη των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης

Αριθμός μελετών	N (Συνολικά)	Εκτίμηση (RR)	p-Value	95% CI	I ²	Q	p (Q)
4	21,937	1.01	0.644	0.97 – 1.05	0	1.85	0.603

Ανάλυση ευαισθησίας

Η ανάλυση ευαισθησίας στο υποσύνολο των ασθενών που έλαβαν ακετυλοσαλικυλικό οξύ, αφενός, και τη χρήση άλλων ΜΣΑΦ, αφετέρου, έδειξε διαφορετικά αποτελέσματα στις δύο κατηγορίες. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ΜΚΜ, αν και μη σημαντικά [RR (95%CI): 0,92 (0,81, 1,04), $p = 0,165$] (Εικόνα 4). Μετά την εξαίρεση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος από την ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι τα ΜΣΑΦ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΜΚΜ [RR (95%CI): 1,15 (1,07, 1,23), $p < 0,001$] (Πίνακας 3, Εικόνα 5). Διαπιστώθηκε μικρή ετερογένεια στην υποομάδα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ($I^2 = 14,38\%$, $p = 0,280$), ενώ δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια στην υποομάδα των άλλων ΜΣΑΦ ($I^2 = 0\%$, $p = 0,917$).



Εικόνα 4. Επίδραση τους ακετυλοσαλικυλικού οξέως στην ανάπτυξη ΜΚΜ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Τιμές μικρότερες του 1 δεν ευνοούν την παρέμβαση.

Πίνακας 3. Επιδράσεις των ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένης ή μη της ασπιρίνης) στην ανάπτυξη ΜΚΜ

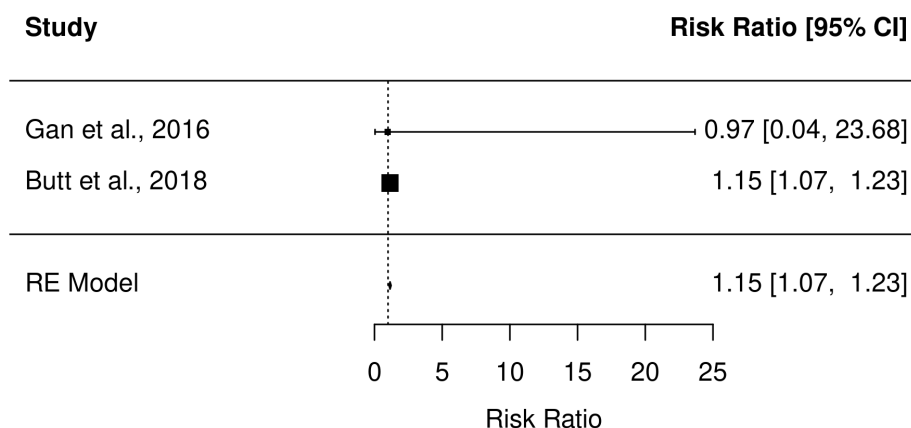
ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης

Αριθμός μελετών	N (Συνολικά)	Εκτίμηση (RR)	p-Value	95% CI	I ²	Q	p (Q)
2	21,198	0.92	0.165	0.81 – 1.04	14.38 %	1.168	0.280

ΜΣΑΦ εξαιρουμένης της ασπιρίνης

Αριθμός μελετών	N (Συνολικά)	Εκτίμηση (RR)	p-Value	95% CI	I ²	Q	p (Q)
2	19,758	1.15	<0.001	1.07 – 1.23	0%	0.011	0.917

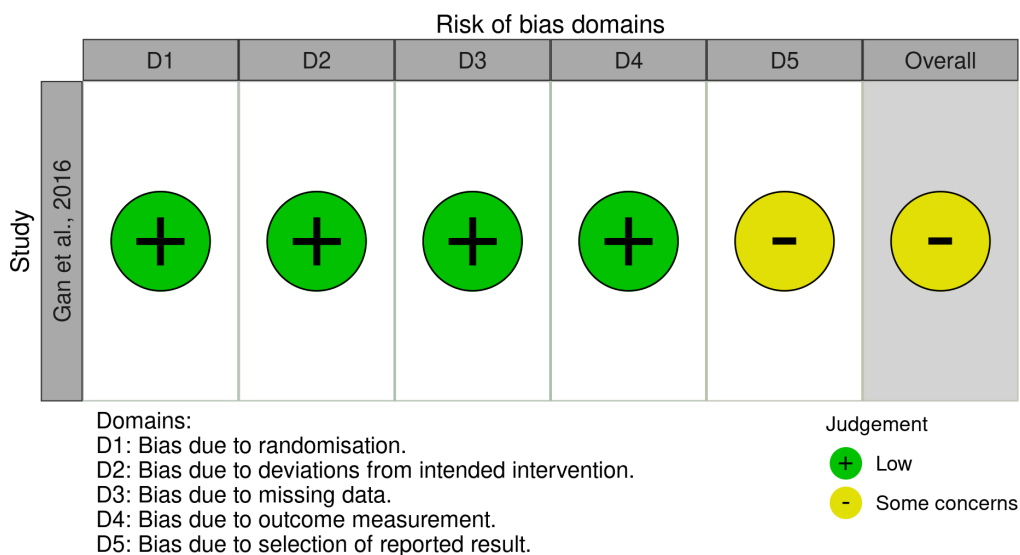
ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ΜΚΜ: μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή.



Εικόνα 5. Επίδραση των ΜΣΑΦ (εξαιρουμένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέως) στην ανάπτυξη ΜΚΜ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Τιμές μικρότερες του 1 δεν ευνοούν την παρέμβαση.

Κίνδυνος μεροληψίας, Ποιότητα στοιχείων

Η συνολική βαθμολογία MINORS για τις μελέτες παρατήρησης των Butt et al.²⁸², Stronati et al.²⁸³ και Amar et al.²⁸⁴ είναι 18, 17 και 16 αντίστοιχα, ενώ το διάγραμμα ROB-II για την τυχαιοποιημένη μελέτη των Gan et al.²⁸¹ παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.



Εικόνα 6. Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας.

Δευτερεύοντες στόχοι

Τα δεδομένα ήταν ανεπαρκή για την αξιολόγηση όλων των δευτερευόντων στόχων.

Δ. Συζήτηση

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με συνολικό πληθυσμό 21.937 ατόμων διαπίστωσε ότι η περιεγχειρητική χορήγηση ΜΣΑΦ δεν αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΜΚΜ μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Μετά την εξαίρεση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος από την ανάλυση, τα ΜΣΑΦ συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΜΚΜ. Τα ευρήματα αυτά εγείρουν σημαντικές ανησυχίες σχετικά με τη συσχέτιση της περιεγχειρητικής χορήγησης ΜΣΑΦ με ΜΚΜ μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Η μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή είναι ένα κοινό πρόβλημα στον πληθυσμό μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, που εμφανίζεται έως και στο ένα τρίτο των ασθενών, και σχετίζεται με αυξημένο κόστος και μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο.^{172,285} Αντίθετα, οι παράγοντες κινδύνου και η κλινική πορεία της ΜΚΜ μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, ενδεχομένως λόγω της ελλιπώς κατανοητής παθοφυσιολογίας, των ετερογενών πληθυσμών ασθενών και των μη τυποποιημένων πρωτοκόλλων ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση είναι πολύ μεγαλύτερος από εκείνον των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και ως εκ τούτου, ο χαρακτηρισμός των αιτιών, των παραγόντων κινδύνου και των εκλυτικών παραγόντων της ΜΚΜ μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση είναι μείζονος κλινικής σημασίας.

Μελέτες σε ζώα και κλινικές μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς υποδεικνύουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορούν να μειώσουν το ποσοστό εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.²⁸⁶ Σε μοντέλα σκύλων, για παράδειγμα, η ιβουπροφαίνη απέτυχε να αποτρέψει τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που οδηγούν στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, τη διάρκειά της και να καταστείλει τη φλεγμονώδη απόκριση.²⁸⁷ Άλλες μελέτες σε διάφορες κλινικές συνθήκες έδειξαν ότι η χορήγηση ΜΣΑΦ συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής.^{278,288,289} Αντίθετα, άλλες μελέτες με καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ανέφεραν ότι τα ΜΣΑΦ είναι αποτελεσματικοί παράγοντες στην πρόληψη της ΜΚΜ χωρίς διαφορές στο ποσοστό νεφρικής ανεπάρκειας, που ορίστηκε ως κρεατινίνη ορού > 2,0 mg dl⁻¹ μεταξύ των ομάδων με ΜΣΑΦ και χωρίς ΜΣΑΦ.^{290,291} Ωστόσο, μια άλλη μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της ναπροξένης έναντι εικονικού φαρμάκου κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ναπροξένη δεν

παρουσίασε αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη μείωση του ποσοστού της ΜΚΜ, ενώ η νεφρική βλάβη εμφανίστηκε με υψηλότερο ποσοστό στους ασθενείς που έλαβαν ναπροξένη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο.²⁹² Σημειωτέον, τα αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ στην πρόληψη της ΜΚΜ μπορεί να οφείλονται στην καρδιοτοξική τους δράση, η οποία αποδίδεται στη μεσολάβηση του κυτοχρώματος p450 στην αλλαγή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος και στη μείωση των μονοεποξειδίων που προέρχονται από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.^{286,293,294} Με βάση αυτά τα ευρήματα, αρκετοί συγγραφείς δεν συνιστούν τη χρήση ΜΣΑΦ για την πρόληψη της ΜΚΜ.²⁸⁶

Στην ανάλυσή μας, διαπιστώσαμε αρχικά ότι η περιεγχειρητική χορήγηση ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης) δεν αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΜΚΜ μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγηθεί από τα γνωστά προβλήματα της ψευδούς δυαδικής διχοτόμησης (false binary dichotomy) της τιμής p-value: ο σχετικός κίνδυνος για την ασπιρίνη είναι πράγματι ενδεικτικός προστατευτικού χαρακτήρα ($RR < 1$), όπως αναλύουμε παρακάτω, αλλά όχι αρκετός για να φτάσει σε στατιστική σημαντικότητα. Ο αποκλεισμός του ακετυλοσαλικυλικού οξέος από την ανάλυση αποκάλυψε ότι τα ΜΣΑΦ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΜΚΜ μετά από μείζονα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα ΜΣΑΦ χορηγούνται συχνά εξαιτίας της αναλγητικής τους δράσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, το εύρημα αυτό είναι κλινικά σημαντικό και μπορεί να επηρεάσει την περιεγχειρητική διαχείριση αυτού του πληθυσμού. Τα ΜΣΑΦ περιλαμβάνονται επίσης στις σύγχρονες προληπτικές, πολυτροπικές στρατηγικές αναλγησίας^{295,296} και χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο ως εναλλακτικά αναλγητικά σχήματα για τον περιορισμό της χορήγησης οπιοειδών, ιδίως εν μέσω της εν λόγω επιδημίας στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες χώρες.

Επιπλέον, τα ΜΣΑΦ μπορούν να μετριάσουν την αντίδραση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα και την επακόλουθη απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, επηρεάζοντας τη μετεγχειρητική πορεία σε διάφορα συστήματα οργάνων.²⁹⁷⁻³⁰⁰ Από την άλλη, τα ΜΣΑΦ σχετίζονται με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η αύξηση της αιμορραγίας, η οξεία νεφρική βλάβη, το γαστρεντερικό έλκος και ο αυξημένος κίνδυνος καρδιακών επεισοδίων.³⁰¹⁻³⁰⁴ Λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση μεταξύ ενός νεοεμφανιζόμενου επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής και της επανεμφάνισής της (συνήθως ασυμπτωματικής), της εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου και της αυξημένης θνητότητας, τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω σε περιβάλλον τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών.^{129,161,305-307}

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση περιλάμβανε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε όλους τους τύπους εκλεκτικών μη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, αλλά δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τους διαφορετικούς τύπους και δόσεις ΜΣΑΦ ή τη διάρκεια της θεραπείας. Επιπλέον, δεν ήμασταν σε θέση να πραγματοποιήσουμε περαιτέρω αναλύσεις, όπως θωρακικές έναντι μη θωρακικών χειρουργικών επεμβάσεων και καρκινοπαθείς έναντι μη καρκινοπαθών ασθενών. Σημειωτέον, οι θωρακικές επεμβάσεις σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ΜΚΜ από ό,τι οι μη

θωρακικές επεμβάσεις, ενώ ο καρκίνος είναι γνωστό ότι προάγει μια προθρομβωτική κατάσταση.^{306,308,309} Ως εκ τούτου, τα ευρήματά μας ενδέχεται να ισχύουν για ασθενέστερους πληθυσμούς και/ή για ενδιάμεσες ή μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.

Μια ανασκόπηση Cochrane που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της προληπτικής χορήγησης ΜΣΑΦ για τη μείωση του μετεγχειρητικού πόνου σε ενήλικες που υποβλήθηκαν σε όλους τους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων βρήκε κάποια στοιχεία για μείωση του οξέος πόνου και της κατανάλωσης αναλγητικών.³⁰⁴ Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν επαναλαμβανόμενα (σταθερά) μεταξύ των μελετών, δεν ήταν κλινικά σημαντικά και η βεβαιότητα των δεδομένων κυμαινόταν από μέτρια έως πολύ χαμηλή. Κατά συνέπεια, η προληπτική χορήγηση ΜΣΑΦ θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ατομική βάση και μετά τη διενέργεια αξιολογήσεων κινδύνου-οφέλους, λαμβάνοντας υπόψη ότι η δοσολογία και η διάρκεια χορήγησης μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.³⁰⁰

Όπως είναι γνωστό, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ αποτελεί βασική θεραπεία σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή σε κίνδυνο για τέτοια.³¹⁰ Ασκει την αντιαιμοπεταλιακή του δράση μέσω της ταχείας-μη αναστρέψιμης αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1), αναστέλλοντας τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνη A₂. Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την περιεγχειρητική συνέχιση της θεραπείας με ασπιρίνη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, εκτός εάν η χειρουργική επέμβαση απαιτεί τη διακοπή της.³¹¹⁻³¹³ Ως εκ τούτου, πολλοί ασθενείς χειρουργούνται χωρίς τη διακοπή του ακετυλοσαλικυλικού οξέος παρά τον αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Τα σωρευτικά δεδομένα από δύο από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση υποδηλώνουν μια προστατευτική επίδραση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στην ανάπτυξη MKM. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μελέτες αυτές έχουν εντελώς διαφορετικό προφίλ. Η πρώτη είναι μια πολύ μεγάλη αναδρομική μελέτη που βασίζεται σε μητρώο και αναφέρει ξεχωριστά τους ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη και τους ασθενείς που λαμβάνουν άλλα ΜΣΑΦ.²⁸² Η εν λόγω μελέτη δεν παρέχει καμία πληροφορία σχετικά με τη συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος με οποιοδήποτε άλλο ΜΣΑΦ, αλλά ανέφερε ότι μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης MKM. Η δεύτερη μελέτη είναι μικρότερη και δεν αναφέρει παρόμοια μείωση της επίπτωσης της MKM ή της συγχορήγησης οποιουδήποτε φαρμάκου.²⁸³ Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ μαζί με ασπιρίνη θα μπορούσαν να χάσουν τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη της ασπιρίνης. Και τα δύο δεσμεύονται στο ίδιο σημείο του ενζύμου COX-1, αλλά τα ΜΣΑΦ δεσμεύονται πρώτα, αναστέλλοντας έτσι τη δράση της ασπιρίνης, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την πιθανότητα ανταγωνιστικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των δύο.^{265,314-319} Το κατά πόσον η προστατευτική δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στην ανάπτυξη MKM οφείλεται αποκλειστικά στις επιδράσεις του ή στη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων που μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως οι β-αναστολείς ή οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, παραμένει άγνωστο.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση βασίστηκε εν μέρει σε μελέτες παρατήρησης, ενώ τα αποτελέσματα υπόκεινται σε σύγχυση λόγω ιατρικών ενδείξεων. Ωστόσο, συμπεριέλαβε συνολικό πληθυσμό 21.937 ατόμων. Επιπλέον, δεν μπορέσαμε να λάβουμε μεμονωμένα δεδομένα για να φτάσουμε σε ένα ελάχιστο επίπεδο τεκμηρίωσης που θα μπορούσε να οδηγήσει σε σχετικά ευρήματα για συγκεκριμένους τύπους και δόσεις ΜΣΑΦ. Επιπλέον, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ώστε να προσαρμοστούν οι προκύπτουσες αναλογίες πιθανοτήτων ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας και τους υποπληθυσμούς ασθενών. Παρόλο που συμπεριλάβαμε ετερογενείς ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων τόσο στην κύρια ανάλυση όσο και στην ανάλυση μετά την εξαίρεση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος όσον αφορά τη συσχέτιση ΜΣΑΦ – ΜΚΜ.

Ε. Συμπεράσματα – προτάσεις

Η περιεγχειρητική χορήγηση ΜΣΑΦ (εξαιρουμένης της ασπιρίνης) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΜΚΜ μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Αν και η ερμηνεία αυτών των δεδομένων χρήζει προσοχής, είναι σκόπιμο να αποφεύγονται τα ΜΣΑΦ και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης άλλων ασφαλέστερων εναλλακτικών λύσεων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Απαιτείται πρόσθετη έρευνα για να επιβεβαιωθεί η συσχέτιση των ΜΣΑΦ με την ΜΚΜ μετά από μη καρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις και ενδεχομένως να προσδιοριστούν επιλεγμένοι υποπληθυσμοί που μπορεί να ωφεληθούν από αυτή την παρέμβαση.

Ελληνική και Αγγλική περίληψη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η σχέση μεταξύ φλεγμονής και κολπικής μαρμαρυγής είναι καλά τεκμηριωμένη και αρκετοί συγγραφείς έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) με αυτή την αρρυθμία. Ωστόσο, πολύ λιγότερα είναι γνωστά για τη συσχέτιση αυτή μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Σκοπός: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη συσχέτιση των περιεγχειρητικών ΜΣΑΦ με τη μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή (ΜΚΜ) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Μέθοδοι: Διεξήχθη συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed (MEDLINE) και Scopus για σχετικά άρθρα. Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της χρήσης ΜΣΑΦ και της ΜΚΜ μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση κατά τις πρώτες 30 μετεγχειρητικές ημέρες, κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και στις 30 και 90 ημέρες μετά από την έξοδο από αυτό.

Αποτελέσματα: Η εξαγωγή δεδομένων ήταν δυνατή σε τέσσερις μελέτες με συνολικό πληθυσμό 21.937 ατόμων. Όταν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) συμπεριλήφθηκε ως ΜΣΑΦ, η σύνθεση των δεδομένων δεν υπέδειξε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΜΚΜ σε ασθενείς που έλαβαν ΜΣΑΦ [RR (95%CI): 1,01 (0,97, 1,05), $p = 0,644$, $I^2 = 0\%$]. Μετά την εξαίρεση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος από τους συμπεριληφθέντες παράγοντες, τα ΜΣΑΦ συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΜΚΜ [RR (95%CI): 1,15 (1,07, 1,23); $p < 0,001$]. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ΜΚΜ αν και μη σημαντικά [RR (95%CI): 0,92 (0,81, 1,04); $p = 0,165$]. Παρατηρήθηκε μικρή ετερογένεια στην υποομάδα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ($I^2 = 14,38\%$, $p = 0,280$), ενώ δεν βρέθηκε καμία ετερογένεια στην υποομάδα των ΜΣΑΦ ($I^2 = 0\%$, $p = 0,917$).

Συμπεράσματα: Η περιεγχειρητική χορήγηση ΜΣΑΦ (εξαιρουμένης της ασπιρίνης) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΜΚΜ μετά από μη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Λέξεις κλειδιά: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, μετεγχειρητική, κολπική μαρμαρυγή, μη καρδιακή χειρουργική επέμβαση.

ABSTRACT

Background: The relation between inflammation and atrial fibrillation is well-established and several authors have investigated the association of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with this arrhythmia. However, much less is known about this association after non-cardiac surgery.

Objective: This systematic review and meta-analysis was designed to investigate the association of perioperative NSAIDs with postoperative atrial fibrillation (POAF) in patients having non-cardiac surgery.

Methods: A systematic search of PubMed (MEDLINE) and Scopus was conducted for relevant articles. The primary objective was to investigate the relationship between the use of NSAIDs and POAF after non-cardiac surgery during the first 30 postoperative days, at hospital discharge, at 30 days, and at 90 days.

Results: Data extraction was possible in four studies with a total population of 21,937 individuals. When acetylsalicylic acid (aspirin) was included as an NSAID, synthesis of data did not suggest an increased risk of POAF development in patients who received NSAIDs [RR (95%CI): 1.01 (0.97, 1.05); $p = 0.644$; $I^2 = 0\%$]. After excluding acetylsalicylic acid from the included agents, NSAIDs were associated with an increased risk of POAF development [RR (95%CI): 1.15 (1.07, 1.23); $p < 0.001$]. Acetylsalicylic acid seems to decrease the incidence of POAF although non-significantly [RR (95%CI): 0.92 (0.81, 1.04); $p = 0.165$]. A small heterogeneity was found in the acetylsalicylic acid subgroup ($I^2 = 14.38\%$, $p = 0.280$), while no heterogeneity was found in the NSAID subgroup ($I^2 = 0\%$, $p = 0.917$).

Conclusions: Perioperative administration of non-aspirin NSAIDs is associated with an increased risk of POAF development after non-cardiac surgery.

Key words: non-steroidal antiinflammatory drugs; postoperative; atrial fibrillation; non-cardiac surgery.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 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. *Europace*. 2006;8:651-745.
2. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J*. 1972;34:520-525.
3. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, et al. The 174G/Cinterleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003;108:195-199.
4. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16:821-847.
5. Salvo F, Antoniazzi S, Duong M, et al. Cardiovascular events associated with the long-term use of NSAIDs: a review of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:573-585.
6. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126:1955-1963.
7. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl*. 1999;56:18-24.
8. Tan M, Law LS, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. *Can J Anaesth*. 2015;62:203-218.
9. Dunn LK, Durieux ME, Nemergut EC. Non-opioid analgesics: Novel approaches to perioperative analgesia for major spine surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016;30:79-89.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of

- the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
11. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1715-1723.
 12. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757-1758.
 13. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:56-528.
 14. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:639-654.
 15. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-2751.
 16. Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention. The AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375.
 17. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart*. 2007;93:606-612.
 18. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease study. *Circulation*. 2014;129:837-847.

19. Φίλιππος Τρυποστιάδης. Καρδιολογία 2^η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός, 2016.
20. Fitzmaurice DA, Hobbs DR, Jowett S, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:386-391.
21. Meyre P, Blum S, Berger S, et al. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2019;35:1332-1343.
22. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167:735-742.
23. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:28-292.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
25. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967-972.
26. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:635-642.
27. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1990-1997.
28. Garcia-Fernandez A, Roldan V, Rivera-Caravaca JM, et al. Applicability of the modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Caucasian atrial fibrillation patients. *Eur J Intern Med*. 2017;38:21-22.
29. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:393-402.

30. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:35-42.
31. John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J*. 2018;39:3958-3960.
32. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation [From the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management (ISAF) Study]. *Am J Cardiol*. 2013;111:705-711.
33. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Alonso Martin JJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-269.
34. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of German Competence Network on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11:423-434.
35. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422-2434.
36. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA AF study. *Int J Cardiol*. 2013;167:2895-2903.
37. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99:3028-3035.
38. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, et al. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017;70:854-861.
39. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009;30:1128-1135.

40. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2005;105:315-318.
41. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2017;230:293-300.
42. Aune D, Feng T, Schlesinger S, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *J Diabetes Complications.* 2018;32:501-511.
43. Cadby G, McArdle N, Briffa T, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest.* 2015;148:945-952.
44. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, et al. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Europace.* 2017;19:226-232.
45. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:137.
46. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace.* 2017;19:891-911.
47. Wu VC, Wu M, Aboyans V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2020;106:534-540.
48. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, et al. Risk of ischemic stroke and utility of CHA₂ DS₂ -VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2019;42:1003-1009.
49. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:3522.

50. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation*. 2018;137:832-840.
51. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7:1475-1481.
52. Nattel S, Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2335-45.
53. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23:71-84.
54. Munger TM, Wu LO, Shen WK. Atrial fibrillation. *J Biomed Res*. 2014;28:1-17.
55. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, et al. Atrial fibrosis: a risk stratifier for atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:155-160.
56. Lappegard KT, Hovland A, Pop GA, et al. Atrial fibrillation: inflammation in disguise? *Scand J Immunol*. 2013;78:112-119.
57. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62-73.
58. Allessie MA. Atrial electrophysiological remodelling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:1378-1393.
59. Watson T, Shantsila Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373:155-166.
60. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, et al. Virchow's triad revisited. *South Med J*. 2004;97:213-214.
61. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology*. 1993;43:32-36.
62. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of

- arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest*. 2012;141:339-347.
63. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18:1455-1490.
 64. Nattel S, Guasch E, Savelieva I et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014;35:1448-1456.
 65. Deng H, Bai Y, Shantsila A, et al. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:813-823.
 66. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. High familial risk of atrial fibrillation/atrial flutter in multiplex families: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc*. 2012;2:003384.
 67. Lip GYH, Skjoth F, Nielsen PB, et al. Evaluation of the C2HEST risk score as a possible opportunistic screening tool for incident atrial fibrillation in a healthy population (from a nationwide Danish cohort study). *Am J Cardiol*. 2020;125:48-54.
 68. Yin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time Trends in Atrial Fibrillation-Associated Stroke and Premorbid Anticoagulation: Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke*. 2019;50:21-27.
 69. Akao M, Chun YH, Wada H, et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol*. 2013;61:260-266.
 70. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-1067.
 71. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013;40:227-239.
 72. Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany:

- baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:897-905.
73. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:632-639.
74. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res.* 2015;105:238-247.
75. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, et al. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: insights from the United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol.* 2018;252:117-121.
76. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, et al. Silent cerebral- infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial- Fibrillation Investigators. *Circulation.* 1995;92:2178-2182.
77. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28:973-977.
78. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke.* 1997;28:316-321.
79. Sepehri Shamloo A, Dagres N, Mussigbrodt A, et al. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions. *Heart Lung Circ.* 2020;29:69-85.
80. Cha MJ, Park H, Lee MH, et al. Prevalence and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2014;113:656-661.
81. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, et al. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One* 2013;8:79-109.
82. Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, et al. Impact of atrial fibrillation on cognitive function, psychological distress, quality of life, and impulsiveness. *Am J Med.* 2018;131:703.e1-703e5.

83. Kupper N, van den Broek K, Haagh E, et al. Type D personality affects health-related quality of life in patients with lone atrial fibrillation by increasing symptoms related to sympathetic activation. *J Psychosom Res.* 2018;115:44-52.
84. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace.* 2018;20:157-208.
85. Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation.* 2012;126:806-814.
86. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70:50.
87. Ahmad Y, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: concepts and controversies. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8:290-301.
88. Garcia DA. Benefits and risks of oral anticoagulation for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2012;129:9-16.
89. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.
90. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;110:1087-1107.
91. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013;144:1555-1563.
92. Kaneko T, Aranki SF. Anticoagulation for Prosthetic Valves. *Thrombosis.* 2013;2013:346-752.

93. Albert NM. Use of novel oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications *Heart Lung*. 2014;43:48-59.
94. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
95. Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:1057-1069.
96. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2018;138:37-47.
97. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy*. 2017;37:412-419.
98. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-1529.
99. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
100. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:602-606.
101. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-773.
102. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2004;22:35-45.
103. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*. 2009;85:303-312.

104. Andrade JG, Gin K, Kerr C, et al. How to optimize rate control in clinical atrial fibrillation management. *Can J Cardiol*. 2013;29:1299-1301.
105. Tse HF, Lam YM, Lau CP, et al. Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28:446-450.
106. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, et al. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818-828.
107. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:225-230.
108. Clemon HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;81:594-598.
109. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, et al. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2003;89:1035-1038.
110. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101:1138-1144.
111. Siontis KC, Ioannidis JPA, Katritsis GD, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of quality of life, morbidity, and mortality. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2:170-180.
112. Dudink E, Erkuner O, Berg J, et al. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace*. 2018;20:929-934.
113. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF) United States cohort. *Am J Cardiol*. 2013;112:79-84.
114. Andrade JG, Champagne J, Deyell MW, Essebag V, Lauck S, Morillo C, et al. A randomized clinical trial of early invasive intervention for atrial fibrillation (EARLY-AF) - methods and rationale. *Am Heart J*. 2018;206:94-104.

- 115.Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J*. 2005;26:1292-1297.
- 116.Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2019;21:856-863.
- 117.Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, et al. Maximumfixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020;41:626-631.
- 118.Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, et al. A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2012;164:292-302.e1.
- 119.Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anteriorlateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1275-1279.
- 120.Kirkland S, Stiell I, AlShawabkeh T, et al. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2014;21:717-726.
- 121.Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1499-1508.
- 122.Pohjantahti-Maaroos H, Hyppola H, Lekkala M, et al. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:114-120.
- 123.Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:620-625.
- 124.Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155:310-315.
- 125.Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050-2060.

126. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:939.
127. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:373-383.
128. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998;316:1784-1785.
129. Bhavani PD, Goldman LE, Vittinghoff E, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am Heart J*. 2012;164:918-924.
130. Wang MK, Douketis J. Postoperative atrial fibrillation after non-cardiac surgery: How important is it and what do we do about it. *Eur J Intern Med*. 2021;85:25-26.
131. Wyler von Ballmoos MC, Almassi GH. Commentary: Postoperative atrial fibrillation: An old foe in a new light. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164:1845-1846.
132. Kadado AJ, Freeman J, Akar JG. Postoperative Atrial Fibrillation and Maslow's Hammer. *Anesth Analg*. 2018;126:19-20.
133. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:793-801.
134. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, et al. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. *J Thromb Haemost*. 2015;13:S304-S12.
135. Yanagawa B, Ad N, Gaudino MF. Commentary: Postoperative atrial fibrillation can last years? Oh snap. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159:1417-1418.
136. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911-1921.
137. Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:43-47.

- 138.Philip I, Berroeta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:344-352.
- 139.Lowres N, Mulcahy G, Jin K, et al. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26:504-511.
- 140.Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol.* 1968;1:145-146.
- 141.Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-666.
- 142.Melduni RM, Koshino Y, Shen WK. Management of arrhythmias in the perioperative setting. *Clin Geriatr Med.* 2012;28:729-743.
- 143.Waldo AL, Plumb VJ, Arciniegas JG, et al. Verapamil therapy in the treatment of supraventricular arrhythmias following open heart surgery. *Angiology.* 1983;34:755-763.
- 144.Yano K, Hirata T, Hirata M, et al. Effects of sympathetic and parasympathetic stimulation on the induction of atrial flutter in dogs with aseptic pericarditis. *Jpn Heart J.* 1991;32:811-824.
- 145.Guo H, Euler D, Wang Z, et al. Autonomic influences in atrial ischemia: vagally mediated atrial conduction improvement. *Int J Cardiol.* 1997;61:157-163.
- 146.Kyosola K, Mattila T, Harjula A, et al. Lifethreatening complications of cardiac operations and occurrence of myocardial catecholamine bombs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:334-339.
- 147.Sharma PL. Role of adrenergic influences in the production and perpetuation of atrial flutter in the dog. *Q J Exp Physiol.* 1967;5:258-268.
- 148.Crosby LH, Pifalo B, Woll KR, et al. Risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiology.* 1990;66:1520-1522.
- 149.Dixon FE, Genton E, Vacek JL, et al. Factors predisposing to supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1986;58:476-478.

- 150.Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res.* 1986;58:356-371.
- 151.Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res.* 1988;62:811-832.
- 152.Frost L, Molgaard H, Christiansen E, et al. Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J.* 1995;16:825-831.
- 153.Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovascular Electrophysiol.* 1996;7:999-1007.
- 154.Goldman L. Supraventricular tachyarrhythmias in hospitalized adults after surgery. Clinical correlates in patients over 40 years of age after major noncardiac surgery. *Chest.* 1978;73:450-454.
- 155.Hogue CW, Creswell LL, Gutterman DD, et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest.* 2005;128:9-16.
- 156.Krowka MJ, Pairolero PC, Trastek VF, et al. Cardiac dysrhythmia following pneumonectomy. Clinical correlates and prognostic significance. *Chest.* 1987;91:490-495.
- 157.Cardinale D, Martinoni A, Cipolla CM, et al. Atrial fibrillation after operation for lung cancer: clinical and prognostic significance. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1827-1831.
- 158.Brathwaite D, Weissman C. The new onset of atrial arrhythmias following major noncardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Chest.* 1998;114:462-468.
- 159.Sohn GH, Shin DH, Byun KM, et al. The incidence and predictors of postoperative atrial fibrillation after noncardiothoracic surgery. *Korean Circ J.* 2009;39:100-104.

160. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med.* 1998;129:279-285.
161. Batra GS, Molyneux J, Scott NA. Colorectal patients and cardiac arrhythmias detected on the surgical high dependency unit. *Ann Royal Coll Surg Engl.* 2001;83:174-176.
162. Walsh SR, Oates JE, Anderson JA, et al. Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates. *Colorectal Dis.* 2006;8:212-216.
163. Christians KK, Wu B, Quebbeman EJ, et al. Postoperative atrial fibrillation in noncardiothoracic surgical patients. *Am J Surg.* 2001;182:713-715.
164. Guidera SA, Steinberg JS. The signal-averaged P wave duration: a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1645-1651.
165. Niwano S, Aizawa Y. Fragmented atrial activity in patients with transient atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1991;121:62-67.
166. Kurlansky P. Postoperative atrial fibrillation: The truth is stranger than fiction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154:499-500.
167. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:405-409.
168. Alexandre J, Saloux E, Chequel M, et al. Preoperative plasma aldosterone and the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective cohort study. *J Hypertens.* 2016;34:2449-2457.
169. Chequel M, Ollitrault P, Saloux E, et al. Preoperative Plasma Aldosterone Levels and Postoperative Atrial Fibrillation Occurrence Following Cardiac Surgery: A Review of Literature and Design of the ALDO-POAF Study (ALDOsterone for Prediction of Post-Operative Atrial Fibrillation). *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11:150-158.
170. Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, et al. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J.* 2002;23:734-741.

171. Aguilar M, Nattel S. Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: Maybe Not So Benign After All. *Can J Cardiol.* 2019;35:1423-1425.
172. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:417-436.
173. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, et al. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology, prophylaxis, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;30:200-216.
174. Helgadottir S, Sigurdsson MI, Ingvarsdottir IL, et al. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:87.
175. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996;94:390-397.
176. Auer J, Weber T, Berent R, et al. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg.* 2005;20:425-431.
177. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291:1720-1729.
178. Olshansky B. Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:57-78.
179. Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, et al. Electrical behavior of the heart following highpotassium cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1983;36:314-319.
180. Vallurupalli S, Shanbhag A, Mehta JL. Controversies in postoperative atrial fibrillation after noncardiothoracic surgery: clinical and research implications. *Clin Cardiol.* 2017;40:329-332.
181. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1998;82:22-25.
182. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014;114:1500-1515.

183. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1709-1715.
184. Argalious M, Motta P, Khandwala F, et al. "Renal dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2005;33:1327-3132.
185. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, et al. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation.* 2002;106:75-80.
186. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1-76.
187. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:153-193.
188. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:3093-3100.
189. Koshy AN, Hamilton G, Theuerle J, et al. Postoperative atrial fibrillation following noncardiac surgery increases risk of stroke. *Am J Med.* 2020;133:311-322.
190. Passman RS, Gingold DS, Amar D, et al. Prediction rule for atrial fibrillation after major noncardiac thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1698-1703.
191. Simmers D, Potgieter D, Ryan L, et al. The use of preoperative B-type natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after thoracic surgery: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29:389-395.

192. Bjerrum E, Wahlstroem KL, Gögenur I, Burcharth J, Ekeloef S. Postoperative atrial fibrillation following emergency noncardiothoracic surgery: A systematic review. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37:671-679.
193. Havens JM, Peetz AB, Do WS, et al. The excess morbidity and mortality of emergency general surgery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78:306-311.
194. Higuchi S, Kabeya Y, Matsushita K, Arai N, Tachibana K, Tanaka R, et al. Incidence and complications of perioperative atrial fibrillation after non-cardiac surgery for malignancy. *PLoS One*. 2019;14:e0216239.
195. Danelich IM, Lose JM, Wright SS, et al. Practical management of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *J Am Coll Surg*. 2014;219:831-841.
196. Heintz KM, Hollenberg SM. Perioperative cardiac issues: postoperative arrhythmias. *Surg Clin N Am*. 2005;85:1103-1114.
197. Conway DS, Buggins P, Hughes E, et al. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2075-2082.
198. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, et al. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation*. 2002;106:1962-1967.
199. Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol*. 2001;87:168-171.
200. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-733.
201. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-1772.
202. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet*. 2001;358:946-948.
203. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke*. 2001;32:803-808.

204. Conway DS, Buggins P, Hughes E, et al. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004;93:1368-1373.
205. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349:462-466.
206. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1577-1586.
207. Mevorach D. Opsonization of apoptotic cells: implications for uptake and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;926:226-235.
208. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54:230-246.
209. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:174-180.
210. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-454.
211. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96:3542-3548.
212. Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1067-1078.
213. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol.* 1996;271:1424-1437.
214. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation* 2001;104:2886-2891.
215. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-1184.
216. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J.* 2015;79:495-502.

- 217.Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:230-243.
- 218.Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RN, et al. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2009;84:15-23.
- 219.Richard D. Howland, Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. *Pharmacology*, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 220.Furst DE, Ulrich RW: *Basic and Clinical Pharmacology*, Katzung E (ed). New York, McGraw-Hill, 2007.
- 221.Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, et al. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*. 2008;392:1093-1108.
- 222.Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015; 8: 105-118.
- 223.Bartfai T. Telling the brain about pain. *Nature*. 2001;410:425-426.
- 224.Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentration of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiol*. 2005;102:409-415.
- 225.Bonati M, Kanto J, Tognoni G. Clinical pharmacokinetics of cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet*. 1982;7:312-335.
- 226.Harris RC, Breyer MD. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281:F1-11.
- 227.Palmer BF. Renal complications associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J Investig Med*. 1995;43:516-533.
- 228.Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int*. 1993;44:643-653.
- 229.Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85:109-117.
- 230.Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg*. 2002;236:643-648.
- 231.Closs SJ. Patients' night-time pain, analgesic provision and sleep after surgery. *Int J Nurs Stud*. 1992;29:381-392.

- 232.Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000;93:1123-1133.
- 233.Nikolajsen L, Minella CE. Acute postoperative pain as a risk factor for chronic pain after surgery. *Eur J Pain Suppl*. 2009;3:29-32.
- 234.Vermelis J, Wassen M, Fiddelaers A, et al. Prevalence and predictors of chronic pain after labor and delivery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:295-299.
- 235.Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:85-93.
- 236.Fabi DW. Multimodal Analgesia in the Hip Fracture Patient. *J Orthop Trauma*. 2016;30:6-11.
- 237.Ashburn MA, Caplan RA, Carr DB, et al. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on acute pain management. *Anesthesiology* 2004;100:1573-1581.
- 238.Bertoglio S, Fabiani F, Negri PD, et al. The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth Analg*. 2012;115:1442-1450.
- 239.Kaloger E, Bakkum-Gamez JN, Jankowski CJ, et al. Enhanced recovery in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*. 2013;122:319-328.
- 240.McDonald DA, Siegmeth R, Deakin AH, et al. An enhanced recovery programme for primary total knee arthroplasty in the United Kingdom--follow up at one year. *Knee*. 2012;19:525-529.
- 241.Talboys R, Mak M, Modi N, et al. Enhanced recovery programme reduces opiate consumption in hip hemiarthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;26:177-181.
- 242.Renghi A, Gramaglia L, Casella F, et al. Local versus epidural anesthesia in fast-track abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:451-458.
- 243.Young A, Buvanendran A. Recent advances in multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2012;30:91-100.

- 244.Parvizi J, Miller AG, Gandhi K. Multimodal pain management after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:1075-1084.
- 245.Green CR, Pandit SK, Levy L, et al. Intraoperative ketorolac has an opioid-sparing effect in women after diagnostic laparoscopy but not after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg.* 1996;82:732-737.
- 246.Jones RD, Endre Z, Miles W, et al. Tenoxicam i.v. for major gynaecological surgery--effects on renal function. *Anaesth Intensive Care.* 2000;28:501-509.
- 247.Gabbott DA, Cohen AM, Mayor AH, et al. The influence of timing of ketorolac administration on post-operative analgesic requirements following total abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:610-615.
- 248.Hoenig DM, Shalhav AL, Elbahnasy AM, et al. Laparoscopic pyelolithotomy in a pelvic kidney: a case report and review of the literature. *JSLs.* 1997;1:163-165.
- 249.Moeller C, Pawlowski J, Pappas AL, et al. The safety and efficacy of intravenous ketorolac in patients undergoing primary endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blinded clinical trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2:342-347.
- 250.Hynninen MS, Cheng DC, Hossain I, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2000;47:1182-1187.
- 251.Acharya M, Dunning J. Does the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs after cardiac surgery increase the risk of renal failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:461-467.
- 252.Parker RK, Holtmann B, Smith I, et al. Use of ketorolac after lower abdominal surgery. Effect on analgesic requirement and surgical outcome. *Anesthesiology.* 1994;80:6-12.
- 253.Turner GA, Gorringer J. Indomethacin as adjunct analgesia following open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care.* 1994;22:25-29.
- 254.Retsky M, Rogers R, Demicheli R, et al. NSAID analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: particular relevance to triple negative subgroup. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:881-888.

- 255.White PF, Raeder J, Kehlet H. Ketorolac: its role as part of a multimodal analgesic regimen. *Anesth Analg*. 2012;114:250-254.
- 256.Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;103:1296-1304.
- 257.Forget P, Vandenhende J, Berliere M, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2010;110:1630-1635.
- 258.Lönnroth C, Andersson M, Nordgren S, et al. Downregulation of Prominin 1/CD133 expression in colorectal cancer by NSAIDs following short-term preoperative treatment. *Int J Oncol*. 2012;41:15-23.
- 259.Gabriel RA, Swisher MW, Sztain JF, et al. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:949-961.
- 260.Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000;93:1138-1143.
- 261.Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: current evidence and future directions. *Anesthesiology*. 2003;99:1198-1208.
- 262.Redlich G, Zanger UM, Riedmaier S, et al. Distinction between human cytochrome P450 (CYP) isoforms and identification of new phosphorylation sites by mass spectrometry. *J Proteome Res*. 2008;7:4678-4688.
- 263.Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116:4-15.
- 264.Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2008;101:1060-1063.
- 265.MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003;361:573-574.

266. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-1817.
267. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284:1247-1255.
268. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-1308.
269. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006;296:1619-1632.
270. Kömhoff M, Grone HJ, Klein T, et al. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol.* 1997;272:460-468.
271. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005;165:490-496.
272. Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med.* 2001;110 (Suppl 3A):33S-42S.
273. Karen Eline van den Hondel KE, Eijgelsheim M, Ruiter R, et al. Effect of short-term NSAID use on echocardiographic parameters in elderly people: a population-based cohort study. *Heart.* 2011;97:540-543.
274. Toutouzas K, Drakopoulou M, Markou V, Stougianos P, Tsiamis E, Tousoulis D, et al. Increased coronary sinus blood temperature: correlation with systemic inflammation. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:218-223.
275. Toutouzas K, Stougiannos P, Drakopoulou M, et al. Coronary sinus thermography in idiopathic dilated cardiomyopathy: correlation with

- systemic inflammation and left ventricular contractility. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:168-172.
- 276.Stefanadis C, Tsiamis E, Vaina S, et al. Temperature of blood in the coronary sinus and right atrium in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004;93:207-210.
 - 277.De Caterina R, Ruigómez A, Rodríguez LA. Long-term use of anti-inflammatory drugs and risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170:1450-1455.
 - 278.Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2011;343:d3450.
 - 279.Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events. *JAMA.* 2006;296:1619-1632.
 - 280.Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
 - 281.Gan TJ, Singla N, Daniels SE, et al. Cardiovascular safety of hydroxypropyl- β -cyclodextrin–diclofenac in the management of acute postsurgical pain: a pooled analysis of 2 randomized, double-blind, placebo- and active comparator–controlled phase III clinical trials. *J Clin Anesth.* 2016;31:249-258.
 - 282.Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, et al. Risk of Thromboembolism Associated With Atrial Fibrillation Following Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2027-2036.
 - 283.Stronati G, Mondelli C, Urbinati A, et al. Derivation and Validation of a Clinical Score for Predicting Postoperative Atrial Fibrillation in Noncardiac Elective Surgery (the HART Score). *Am J Cardiol.* 2022;170:56-62.
 - 284.Amar, D.; Zhang, H.; Heerdt, P.M.; Park, B.; Fleisher, M.; Thaler, H.T. Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein. *Chest.* 2005, 128, 3421-3427.

- 285.Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52:665-672.
- 286.Nomani H, Mohammadpour AH, Moallem SMH, et al. Anti-inflammatory drugs in the prevention of post-operative atrial fibrillation: a literature review. *Inflammopharmacology.* 2019;28:111-129.
- 287.Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Lavoie J, et al. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Cardiovasc Res.* 2006;69:865-875.
- 288.Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open.* 2014;4:e004059.
- 289.Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, et al. NSAIDs are associated with increased risk of atrial fibrillation in patients with prior myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:107-114.
- 290.Ruffin R, Kluger J, Baker WL, et al. Association between perioperative NSAID use and post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation, blood transfusions, and cardiovascular outcomes: a nested cohort study from the AF Suppression Trials (AFIST) I, II and III. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1131-1136.
- 291.Cheruku KK, Ghani A, Ahmad F, et al. Efficacy of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Medications for Prevention of Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Prev Cardiol.* 2004;7:13-18.
- 292.Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JGT, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29:806-816.
- 293.Jarrar YB, Jarrar Q, Abed A, Abu-Shalhoob M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the expression of arachidonic acid-metabolizing Cyp450 genes in mouse hearts, kidneys and livers. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019;141:14-21.

- 294.Akintoye E, Wu JY, Hou T, et al. Effect of fish oil on monoepoxides derived from fatty acids during cardiac surgery. *J Lipid Res.* 2016;57:492-498.
- 295.Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110:1170-1179.
- 296.Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A review. *JAMA Surg.* 2017;152:691-697.
- 297.Chalkias A, Laou E, Kolonia K, et al. Elevated preoperative suPAR is a strong and independent risk marker for postoperative complications in patients undergoing major noncardiac surgery (SPARSE). *Surgery.* 2022;171:1619-1625.
- 298.Chalkias A, Papagiannakis N, Saugel B, et al. Association of Preoperative Basal Inflammatory State, Measured by Plasma suPAR Levels, with Intraoperative Sublingual Microvascular Perfusion in Patients Undergoing Major Non-Cardiac Surgery. *J Clin Med.* 2022;11:3326.
- 299.Laou E, Papagiannakis N, Tsiaka A, et al. Soluble Urokinase Receptor Levels Are Not Affected by the Systemic Inflammatory Response to Anesthesia and Operative Trauma. *Eur Surg Res.* 2022;63:249-256.
- 300.Bosch DJ, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, van Meurs M, Abdulahad WH, et al. Immune Modulatory Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the Perioperative Period and Their Consequence on Postoperative Outcome. *Anesthesiology.* 2022;136:843-860.
- 301.Marret E, Flahault A, Samama CM, et al. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology.* 2003;98:1497-1502.
- 302.Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: current evidence and future directions. *Anesthesiology.* 2003;99:1198-1208.

- 303.Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;352:1081-1091.
- 304.Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, et al. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6:CD012978.
- 305.Higuchi S, Kabeya Y, Matsushita K, et al. Perioperative Atrial Fibrillation in Noncardiac Surgeries for Malignancies and One-Year Recurrence. *Can J Cardiol*. 2019;35:1449-1456.
- 306.AlTurki A, Marafi M, Proietti R, et al. Major Adverse Cardiovascular Events Associated With Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e007437.
- 307.Albini A, Malavasi VL, Vitolo M, et al. Long-term outcomes of postoperative atrial fibrillation following non cardiac surgery: A systematic review and metanalysis. *Eur J Intern Med*. 2021;85:27-33.
- 308.Canale ML, Bisceglia I, Lestuzzi C, et al. ANMCO Cardio-Oncology Task Force. Arterial Thrombosis in Cancer: Spotlight on the Neglected Vessels. *Anticancer Res*. 2019;39:4619-4625.
- 309.Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S70-75.
- 310.Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826-3924.
- 311.Gerstein NS, Albrechtsen CL, Mercado N, Cigarroa JE, Schulman PM. A Comprehensive Update on Aspirin Management During Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2020;131:1111-1123.
- 312.Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the

- diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2016;134:e123-155.
313. Wolff G, Navarese EP, Brockmeyer M, et al. Perioperative aspirin therapy in non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2018;258:59-67.
 314. Gottlieb S. Cardioprotective effects of aspirin compromised by other NSAIDs. *BMJ*. 2003;327:520.
 315. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-1817.
 316. Corman SL, Fedutes BA, Ansani NT. Impact of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the cardioprotective effects of aspirin. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1073-1079.
 317. Rao GH, Johnson GG, Reddy KR, et al. Ibuprofen protects platelet cyclooxygenase from irreversible inhibition by aspirin. *Arteriosclerosis*. 1983;3:383-388.
 318. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1295-1301.
 319. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2008;101:1060-1063.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συμπληρωματικός πίνακας 1. PRISMA 2020 Checklist.

Section and Topic	Item #	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review.
ABSTRACT		
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.
METHODS		
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.

Section and Topic	Item #	Checklist item
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.
RESULTS		
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.
DISCUSSION		
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.

Section and Topic	Item #	Checklist item
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.
OTHER INFORMATION		
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.

Συμπληρωματικός πίνακας 2. Στρατηγικές αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων.

Database	Search	N
PubMed	postoperative AND atrial fibrillation AND surgery Sort by: Most Recent ("postoperative period"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postoperative period"[All Fields] OR "postop"[All Fields] OR "postoperative"[All Fields] OR "postoperatively"[All Fields] OR "postoperatives"[All Fields]) AND ("atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields]) AND ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]) Translations postoperative: "postoperative period"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postoperative period"[All Fields] OR "postop"[All Fields] OR "postoperative"[All Fields] OR "postoperatively"[All Fields] OR "postoperatives"[All Fields] atrial fibrillation: "atrial fibrillation"[MeSH Terms] OR ("atrial"[All Fields] AND "fibrillation"[All Fields]) OR "atrial fibrillation"[All Fields] surgery: "surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery's"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]	9,029
Scopus	postoperative AND atrial fibrillation	37,275