



Cyprus Society of Cardiology

Cyprus Journal of Cardiovascular Medicine

**Official Journal of the Cyprus Society of Cardiology
Volume 4 - Issue 1, 2013**

**ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

Επίσημη Έκδοση Καρδιολογικής Εταιρείας Κύπρου

**ΤΟΜΟΣ 4 - ΤΕΥΧΟΣ 1
Έτος 2013**

Avoid clogs



Agregex

Clpidogrel bisulfate
75mg tablets



Composition: Each film coated tablet contains 97.86 mg clpidogrel bisulfate corresponding to 75 mg clpidogrel. **Therapeutic Indications:** Clpidogrel is indicated in adults for the prevention of atherothrombotic events in: Patients suffering from myocardial infarction (from a few days until less than 35 days), ischaemic stroke (from 7 days until less than 6 months) or established peripheral arterial disease. Clpidogrel is also indicated in patients suffering from acute coronary syndrome (unstable angina or from Q wave myocardial infarction), including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention, in combination with acetylsalicylic acid (ASA). ST segment elevation acute myocardial infarction, in combination with ASA in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy. **Dosage and method of administration:** Adults and elderly: Clpidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg with or without food. **Pharmacogenetics:** CYP2C19 poor metaboliser status is associated with diminished response to clpidogrel. The optimal dose regimen for poor metabolisers has yet to be determined. **Paediatric patients:** The safety and efficacy of clpidogrel in children and adolescents has not yet been established. **Renal impairment:** Therapeutic experience is limited in patients with renal impairment. **Hepatic impairment:** Therapeutic experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance, soya oil, peanut oil or to any of the excipients of the medicinal product. Severe liver impairment. Active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial haemorrhage. **Special warnings and precautions for use:** Due to the risk of bleeding and haematological undesirable effects, blood cell count determination and/or other appropriate testing should be promptly considered whenever clinical symptoms suggestive of bleeding arise during the course of treatment. As with other antiplatelet agents, clpidogrel should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions and in patients receiving treatment with ASA, heparin or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including Cox 2 inhibitors. Patients should be followed carefully for any signs of bleeding including occult bleeding, especially during the first weeks of treatment and/or after invasive cardiac procedures or surgery. The concomitant administration of clpidogrel with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleedings. If a patient is to undergo elective surgery and antiplatelet effect is temporarily not desirable, clpidogrel should be discontinued 7 days prior to surgery. Patients should inform physicians and dentists that they are taking clpidogrel before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. Clpidogrel prolongs bleeding time and should be used with caution in patients who have lesions with a propensity to bleed (particularly gastrointestinal and intracranial). Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take clpidogrel (alone or in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) has been reported very rarely following the use of clpidogrel, sometimes after a short exposure. It is characterised by thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia associated with either neurological findings, renal dysfunction or fever. TTP is a potentially fatal condition requiring prompt treatment including plasmapheresis. In view of the lack of data, clpidogrel cannot be recommended during the first 7 days after acute ischaemic stroke. **Pharmacogenetics:** Based on literature data, patients with genetically reduced CYP2C19 function have lower systemic exposure to the active metabolite of clpidogrel and diminished antiplatelet responses, and generally exhibit higher cardiovascular event rates following myocardial infarction than do patients with normal CYP2C19 function. Since clpidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of drugs that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clpidogrel and a reduction in clinical efficacy. Concomitant use of drugs that inhibit CYP2C19 should be discouraged. Although the evidence of CYP2C19 inhibition varies within the class of Proton Pump Inhibitors, clinical studies suggest an interaction between clpidogrel and possibly all members of this class. Therefore, concomitant use of Proton Pump Inhibitors should be avoided unless absolutely necessary. There is no evidence that other drugs that reduce stomach acid such as H2 blockers or antacids interfere with antiplatelet activity of clpidogrel. The therapeutic experience with clpidogrel is limited in patients with renal impairment. Therefore clpidogrel should be used with caution in these patients. Experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses. Clpidogrel should therefore be used with caution in this population. **Galactose intolerance, Lapp lactase deficiency, glucose-galactose malabsorption:** Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine. **Leucism:** If a patient is hypersensitive to peanut or soya, this medicine should not be used. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** **Concomitant administration:** The concomitant administration of clpidogrel with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleedings. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: clpidogrel should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions that receive concomitant glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. **Acetylsalicylic acid (ASA):** ASA did not modify the clpidogrel-mediated inhibition of ADP-induced platelet aggregation, but clpidogrel potentiated the effect of ASA on collagen-induced platelet aggregation. However, concomitant administration of 100 mg of ASA twice a day for one day did not significantly increase the prolongation of bleeding time induced by clpidogrel intake. A pharmacodynamic interaction between clpidogrel and acetylsalicylic acid is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution. However, clpidogrel and ASA have been administered together for up to one year. **Heparin:** In a clinical study conducted in healthy subjects, clpidogrel did not necessitate modification of the heparin dose or alter the effect of heparin in coagulation. Co-administration of heparin had no effect on the inhibition of platelet aggregation induced by clpidogrel. A pharmacodynamic interaction between clpidogrel and heparin is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution. **Thrombolytics:** The safety of the concomitant administration of clpidogrel, fibrin or non-fibrin specific thrombolytic agents and heparins was assessed in patients with acute myocardial infarction. The incidence of clinically significant bleeding was similar to that observed when thrombolytic agents and heparin are co-administered with ASA. NSAIDs: In a clinical study conducted in healthy volunteers, the concomitant administration of clpidogrel and naproxen increased occult gastrointestinal blood loss. However, due to the lack of interaction studies with other NSAIDs it is presently unclear whether there is an increased risk of gastrointestinal bleeding with all NSAIDs. Consequently, NSAIDs including Cox 2 inhibitors and clpidogrel should be co-administered with caution. **Other concomitant therapy:** Since clpidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of drugs that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clpidogrel and a reduction in clinical efficacy. The pharmacokinetics of clozapine or theophylline were not modified by the co-administration of clpidogrel. **Anticidants:** Anticidants did not modify the extent of clpidogrel absorption. Data from studies with human liver microsomes indicated that the carboxylic acid metabolite of clpidogrel could inhibit the activity of Cytochrome P450 2C9. This could potentially lead to increased plasma levels of medicinal products such as phenytoin and tolbutamide and the NSAIDs, which are metabolised by Cytochrome P450 2C9. Data from the CAPRI study indicate that phenytoin and tolbutamide can be safely co-administered with clpidogrel. Apart from the specific medicinal products interaction information described above, interaction studies with clpidogrel and some drugs commonly administered in patients with atherothrombotic disease have not been performed. However, patients entered into clinical trials with clpidogrel received a variety of concomitant medications including diuretics, beta blockers, ACEI, calcium antagonists, cholesterol lowering agents, coronary vasodilators, antidiabetic agents (including insulin), antiepileptic agents, and GIIb/IIIa antagonists without evidence of clinically significant adverse interactions. **Pregnancy and lactation:** As no clinical data on exposure to clpidogrel during pregnancies are available, it is preferable not to use clpidogrel during pregnancy as a precautionary measure. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development. It is unknown whether clpidogrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of clpidogrel in breast milk. As a precautionary measure, breast-feeding should not be continued during treatment with clpidogrel. **Effects on ability to drive and use machines:** Clpidogrel has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. **Undesirable effects:** Bleeding is the most common reaction both in clinical studies as well as in post-marketing experience where it was mostly reported during the first month of treatment. **Vascular disorders:** Haematomata, respiratory, thoracic and mediastinal disorders; Epistaxis, Gastrointestinal disorders: diarrhoea, abdominal pain, dyspepsia, skin and subcutaneous tissue disorders: Bruising, Genital disorders and administration site conditions: Bleeding at puncture site. **Marketing Authorisation Holder:** Actavis Group PTC ehf, Reykjavikurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður, Iceland. This medicinal product is subject to medical prescription. For further information please refer to the full Summary of Product Characteristics.



Local Representative:
A. Potamitis Medicare Ltd
62, Arch. Kyprianou Avenue, 2059 Strovolos, Nicosia - Cyprus | Tel: +357 22 583333, Fax: +357 22 420404
e-mail: info@potamitismedicare.com | www.potamitismedicare.com | www.actavis.com.mt

Contents/Περιεχόμενα

PRESIDENT'S MESSAGE

Πρόλογος από τον Πρόεδρο της Καρδιολογικής Εταιρείας Κύπρου 5

REVIEW ARTICLE / ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

6 - 8

Φαρμακευτική Πρόληψη των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων στην Κολπική Μαρμαρυγή

Π. Μαρνέλλος

ORIGINAL RESEARCH / ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Post Treadmill Exercise Echocardiography: Our Experience in the Real World

9 - 13

M. Myrianthefs, G. Georgiou, E. Nicolaidis

Εκτασία των στεφανιαίων αρτηριών. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών, κλινική έκφραση και αγγειογραφική εικόνα. Η προγνωστική σημασία του δείκτη στεφανιαίας εκτασίας.

Κ.Γιάγκου, Α. Ανδρέου, Θ. Χριστοδουλίδης, Μ. Ιωαννίδης, Γ. Γεωργίου, Ε. Παπαξενοπούλλου-Κλεάνθους, Π.Αβρααμίδης, Ε.Νικολαΐδης

14 - 15

Ανίχνευση Πρώιμης Διαστολικής Δυσλειτουργίας της Αριστερής Κοιλίας με τη χρήση Ιστικής Doppler Ηχω-καρδιογραφίας σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1.

Κ.Γιάγκου, Χ.Αζίνα, Θ. Χριστοδουλίδης, Μ. Ιωαννίδης, Μ.Πίκολος, Ι.Μάρκου, Ε.Νικολαΐδης

16 - 17

Echocardiographic Study in Patients with Homozygous B - Thalassemia using Tissue Doppler Imaging

T.Christodulides, M.Ioannides, G.Simamonian, M.Myrianthefs, E.Nicolaidis

18 - 19

CASE REPORT / ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

20 - 21

Adriamycine Induced Cardiomyopathy

M.Lemoniatis

Owner: Cyprus Society of Cardiology

P.O.B./Τ.Θ. 27010, 1641 - Nicosia Cyprus/Λευκωσία Κύπρος

Tel/Τηλ: + 0035722713721

Fax: 0035722869744

e-mail: cycardio@topkinisis.com

website: www.cycardio.com

**EDITORIAL
COMMITTEE**

EDITOR-IN-CHIEF

Loizos Antoniades

DEPUTY EDITORS

Joseph Moutiris

Michael Myrianthefs

SENIOR CONSULTING EDITORS

Petros Agathangelou

Andreas Andreou

Panayiotis Avraamides

Theodoros Christodoulides

Christos Christou

Savvas Constantinides

Christos Eftychiou

Evagoras Economides

George M.Georgiou

Georgios P. Georghiou

Marios Ioannides

Stelios Karvounaris

Costas Makrides

Ioannis Stephanou

Fivos Symeonides

**CYPRUS SOCIETY
CARDIOLOGY BOARD**

PRESIDENT

Petros Agathangelou

VICE-PRESIDENT

Loizos Antoniades

SECRETARY

George M. Georgiou

TREASURER

Ioannis Stephanou

COUNCILORS

Christos Christou

Marios Ioannides

Constantinos Makrides

Joseph Moutiris

PAST PRESIDENT

Panayiotis Avraamides

Χαιρετισμός από τον Πρόεδρο της Καρδιολογικής Εταιρείας Κύπρου

Αγαπητές/οι συνάδελφοι,

Εκ μέρους του Διοικητικού Συμβουλίου της Καρδιολογικής Εταιρείας Κύπρου, είναι με εξαιρετική τιμή που σας καλωσορίζω στο 1ο τεύχος του 4ου τόμου του επίσημου επιστημονικού περιοδικού της Καρδιολογικής Εταιρείας Κύπρου.

Όπως γνωρίζετε, οι γνώσεις στον τομέα της καρδιολογίας εξελίσσονται με πολύ γρήγορο ρυθμό. Οι νέες γνώσεις συσσωρεύονται με ταχύτατο ρυθμό.

Η Καρδιολογική Εταιρεία Κύπρου από την ίδρυση της το 1977 έχει πάγιο στόχο και αποστολή την όσο δυνατή άρτια και συνεχή επιστημονική ενημέρωση και επιμόρφωση των μελών της. Η καρδιολογική οικογένεια έχει μεγαλώσει και μετρά τώρα σχεδόν 150 μέλη με την συμμετοχή τους σε 8 Ομάδες Εργασίας καθιστώντας την Καρδιολογική Εταιρεία ως μία από τις πιο δραστήριες επιστημονικές εταιρείες της Κύπρου. Αποτελεί συγχρόνως έναν από τους δραστήριους και καρποφόρους κλάδους της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Από την αρχή της θητείας του το παρόν Δ.Σ. έθεσε ως στόχο την πολύπλευρη ανάπτυξη της ΚΕΚ. Μέρος αυτού του στόχου είναι και η συνέχιση της έκδοση ενός επιστημονικού περιοδικού διεθνούς κύρους και που να αποτελεί το εκφραστικό όργανο του υψηλού επιπέδου των μελών μας στον τομέα της σύγχρονης Καρδιαγγειακής Ιατρικής Επιστήμης. Το Δ.Σ. καθώς επίσης και όλα τα μέλη της Συντακτικής Επιτροπής στοχεύουν στην επιμόρφωση και εξειδίκευση της γνώσης των καρδιολόγων ανα επιστημονικό πεδίο της καρδιολογίας, αποτελώντας αναμφισβήτητα ένα σημαντικό έργο στην προσπάθεια συνάντησης και ανταλλαγής απόψεων σε όλα τα επίκαιρα θέματα, επιστημονικά και εργασιακά, αλλά και τις εξελίξεις στις νέες τεχνολογίες.

Φιλοδοξία μας είναι το επίσημο αυτό επιστημονικό περιοδικό της Εταιρείας μας να στηριχθεί από όλους τους συναδέλφους και να έλξει και να φιλοξενήσει πρωτότυπες δημοσιεύσεις ερευνητικών εργασιακών ανακοινώσεων καθώς επίσης και ανασκοπήσεις σε επίκαιρα θέματα και από διαπρεπείς καρδιολόγους, τόσο από τον ελληνικό όσο και τον διεθνή χώρο εγνωσμένου κύρους και επιστημονικής αξίας.

Διακαής πόθος είναι το περιοδικό μας να μετεξελιχθεί στο μέλλον επιστημονικά ανταγωνιστικό, εφάμιλλο άλλων επιστημονικών περιοδικών Καρδιολογικών Εταιρειών που συμπεριλαμβάνονται στο Index Medline.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και ταυτόχρονα να συγχαρώ όλα τα μέλη του Δ.Σ. και της συντακτικής επιτροπής και ιδιαίτερα τον Δρ. Αντωνιάδη, για τις άοκνες προσπάθειες που κατέβαλαν για την επανέκδοση του πρώτου τεύχους, μετά από δύο χρόνια, του επίσημου μας περιοδικού, έστω και κάτω από αντίξοες οικονομικές δυσκολίες.

Σας εύχομαι καλή ανάγνωση.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Δρ. Πέτρος Αγαθαγγέλου
Πρόεδρος Καρδιολογικής Εταιρείας Κύπρου

Review Article - Άρθρο Ανασκόπησης

Φαρμακευτική Πρόληψη των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων στην Κολπική Μαρμαρυγή

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΑΡΝΕΛΛΟΣ

American Heart Institute, Nicosia, Cyprus

Key words:

Κολπική Μαρμαρυγή
Αγγειακά Εγκεφαλικά
Επεισόδια

Contact Address:

Παναγιώτης Γ. Μαργέλος
Καρδιολόγος,
American Heart Institute
Email:
panagiotis.marnelos@gmail.com

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η συχνότερη αρρυθμία στο γενικό πληθυσμό με επίπτωση 1,5-2%.

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι η κύρια επιπλοκή της ΚΜ καθώς ενοχοποιείται για περίπου το ένα τρίτο όλων των ΑΕΕ. Η ΚΜ συνοδεύεται από αύξηση κατά 5 φορές του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ.¹ Χωρίς προφυλακτική θεραπεία κάθε έτος περίπου το 5% των ασθενών με ΚΜ θα υποστεί ΑΕΕ.² Επιπλέον, τα ΑΕΕ που οφείλονται στην ΚΜ τείνουν να έχουν βαρύτερη κλινική εμφάνιση και χειρότερη πρόγνωση.³ Κατά συνέπεια, είναι σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με ΚΜ που έχουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ, ώστε να χορηγηθεί η δέουσα προφυλακτική αγωγή.

Για τη διαστρωμάτωση κινδύνου, χρησιμοποιήθηκε αρχικά το «CHADS2 score», ενώ το 2010 στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας (ΕΚΕ), εισήχθη το «CHA2DS2-VASc score» (Πίνακας 1), που υπερτερεί αντι του πρώτου ως προς την ταυτοποίηση των «πραγματικά χαμηλού κινδύνου ασθενών», που δεν χρήζουν θρομβοπροφύλαξης.⁴ (Πίνακας 2) Μέχρι πρόσφατα, η μόνη διαθέσιμη από το στόμα αντιπηκτική αγωγή ήταν

οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ΑΒΚ) με κύριο εκπρόσωπο τη βαρφαρίνη που μετά από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες (ΑFASAK, SPAF, ΒΑΑΤΑF, CAFA, SPINAF, ΕΑFΤ) διαπιστώθηκε ότι μειώνει κατά 64% το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικού ή αιμορραγικού ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.⁵

Congestive heart failure/left ventricular dysfunction (Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας)	1
Hypertension (Υπέρταση)	1
Age ≥75 yrs (Ηλικία ≥75 έτη)	2
Diabetes mellitus (Διαβήτης)	1
Stroke/transient ischaemic attack/TE (ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ ή ιστορικό θρομβοεμβολής)	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)(Αγγειακή νόσος; προηγούμενο έμφραγμα, περιφερική αρτηριοπάθεια ή αθηρωματικές πλάκες στην αορτή)	1
Age 65–74 yrs (Ηλικία 65-74 ετών)	1
Sex category (Θήλυ)	1

Πίνακας 1: Εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ με τη βαθμολογία CHA2DS2-VAScCx: Circumflex Coronary Artery.

Κατηγορία κινδύνου	Σκορ CHA ₂ DS ₂ -VASc	Ενδεικνυόμενη θεραπεία
Κανένας παράγοντας κινδύνου	0	Είτε ασπιρίνη 75-325mg ημερησίως είτε καμιά αντιθρομβωτική αγωγή. Η προτιμητέα επιλογή είναι καμιά αντιθρομβωτική αγωγή.
Ένας κλινικά σχετικό μη σημαντικός παράγοντας κινδύνου	1	Είτε αντιπηκτικά από το στόμα είτε ασπιρίνη 75-325mg ημερησίως. Η προτιμητέα επιλογή είναι τα αντιπηκτικά από το στόμα.
Ένας μείζον παράγοντας κινδύνου ή ≥2 κλινικά σχετικό μη σημαντικοί παράγοντες κινδύνου	≥2	Αντιπηκτικά από το στόμα
Κλινικά σχετικά μη σημαντικοί παράγοντες κινδύνου		Μείζονες παράγοντες κινδύνου
Καρδιακή ανεπάρκεια ή μέτρια ή σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (π.χ Κλάσμα εξώθησεως ≤40%)		Ιστορικό ΑΕΕ, παροδικού ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής
Υπέρταση – Σακχαρώδης Διαβήτης		Ηλικία ≥75 έτη
Θήλυ Φύλο – Ηλικία 65-74 ετών		
Αγγειακή νόσος		

Πίνακας 2: Κατευθυντήριες οδηγίες 2010 για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ΚΜ

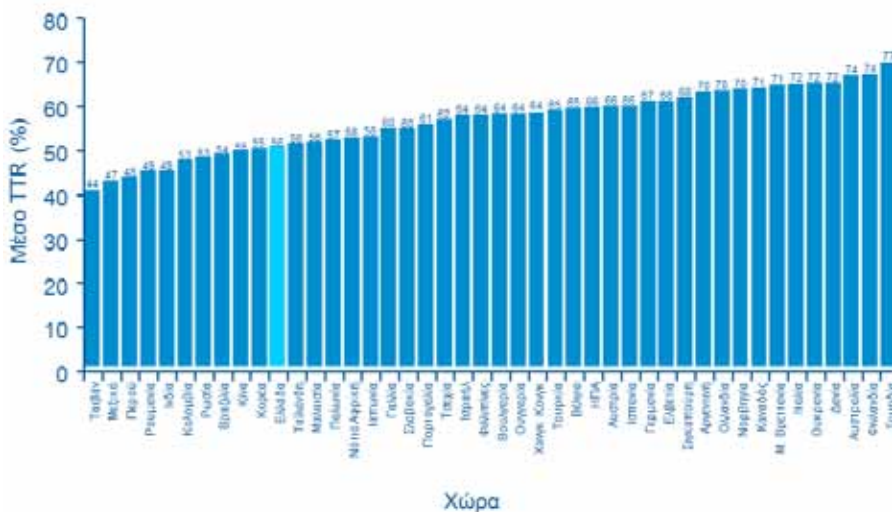
Με τη μελέτη SPAF III, καθορίστηκε η προσαρμοσμένη βάσει INR δόση βαρφαρίνης για εύρος INR 2.0-3.0, ως η πιο αποτελεσματική για την πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ.⁶ Τιμές INR<2.0 δεν ήταν αποτελεσματικές στην πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ, ενώ για INR>3.0 ο κίνδυνος των εγκεφαλικών αιμορραγιών ήταν ιδιαίτερα αυξημένος. Η ασπιρίνη μειώνει κατά 19% το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ σε σύγκριση με το placebo (AFA-SAK, SPAF, EAFT, LASAF, ESPS II, UK-TIA, JAST), ενώ η απευθείας σύγκριση της βαρφαρίνης με την ασπιρίνη έδειξε υπεροχή κατά 38% της πρώτης για το ίδιο καταληκτικό σημείο (AFASAK I, AFASAK II, Chinese ATAFS, PATAF, SPAF II).⁵

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (κλοπιδογρέλη 75 mg/d + ασπιρίνη 75-100 mg/d) είναι κατώτερη από τους ΑΒΚ στην πρόληψη της εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με ΚΜ όπως φάνηκε στη μελέτη ACTIVE W, αλλά ανώτερη της μονοθεραπείας με ασπιρίνη (75-100 mg/d) σύμφωνα με τη μελέτη ACTIVE A.^{7,8}

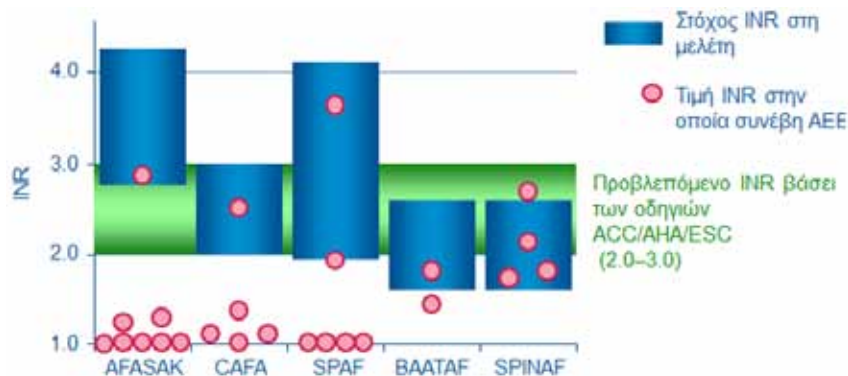
Παρά τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, πολλοί ασθενείς με ΚΜ δε λαμβάνουν αποτελεσματική θρομβοπροφύλαξη λόγω των περιορισμών των μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενων φαρμάκων: 1) Η ασπιρίνη είναι εύκολη στη χρήση αλλά δεν παρέχει επαρκή προστασία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ.

2) Οι ΑΒΚ που είναι πολύ πιο αποτελεσματικοί είναι πιο δύσκολοι στη χρήση γιατί: α. έχουν στενό θεραπευτικό «παράθυρο», β. μεταβλητή και απρόβλεπτη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική, γ. αργή έναρξη και αποδρομή της δράσης του, δ. ευρύ φάσμα αλληλεπιδράσεων με φάρμακα και τροφές, ε. ανάγκη για τακτικό έλεγχο του INR και προσαρμογή της δόσης. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη, ο χρόνος που το INR βρίσκεται εντός του θεραπευτικού εύρους (2.0-3.0) είναι κατά μέσο όρο παγκοσμίως, 60-65%.⁹ (Πίνακας 3) Αν λάβουμε δε υπόψη, ότι τα περισσότερα ΑΕΕ συμβαίνουν σε ασθενείς που λαμβάνουν υποθεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών, η ανάγκη για εξεύρεση νεότερων αντιπηκτικών (ΝΑΠ) των οποίων η χρήση αποδεσμεύεται από την αναγκαιότητα για στενή παρακολούθηση της ηηκτικότητας, γίνεται πιο επιτακτική.¹⁰ (Εικόνα 1)

Προς αυτή την κατεύθυνση, τρεις πρόσφατες μεγάλες μελέτες οι RELY, ROCKET-AF και ARISTOTLE σύγκριναν με τη βαρφαρίνη τρία ΝΑΠ, το dabigatran (αναστολέας θρομβίνης), το rivaroxaban (αναστολέας του παράγοντα Χα) και το apixaban (αναστολέας του παράγοντα Χα) αντίστοιχα, ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη όλων των ΑΕΕ και της περιφερικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ (ΜΒΚΜ). Ως προς το πρωτεύον



Πίνακας 3: Μέσος χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους



Εικόνα 1: Τα περισσότερα ΑΕΕ συμβαίνουν σε ασθενείς που λαμβάνουν υποθεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών

καταληκτικό σημείο τα ΝΑΠ αποδείχτηκε πως είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικά και σε ορισμένες περιπτώσεις ανώτερα της βαρφαρίνης, ενώ και τα τρία υπερέρχουν σε ασφάλεια καθώς περιορίζουν τις ενδοκράνιες αιμορραγίες, διατηρώντας επίσης το σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της βαρφαρίνης της μη αναγκαιότητας για έλεγχο της πηκτικότητας.^{11,12,13}

Αυτή η εξέλιξη ώθησε την ΕΚΕ στην έκδοση νέων αναθεωρημένων οδηγιών το 2012, σύμφωνα με τις οποίες: Τα ΝΑΠ μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτική επιλογή έναντι των ΑΒΚ στην περίπτωση ασθενών με ΜΒΚΜ που έχουν ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικών (ένδειξη Ια). Σε περιπτώσεις μάλιστα, όπου στους ανωτέρω ασθενείς δεν μπορούν να χορηγηθούν οι ΑΒΚ, είτε λόγω δυσκολιών στη διατήρηση του INR εντός θεραπευτικού εύρους, είτε λόγω παρενεργειών, είτε λόγω αδυναμίας στην πραγματοποίηση ελέγχου ή στην παρακολούθηση του INR, τα ΝΑΠ αποτελούν φάρμακα εκλογής (ένδειξη Ι).

Η συνιστώμενη δόση για το dabigatran είναι 150mg δύο φορές ημερησίως, ενώ για τις ηλικίες ≥ 80 έτη ή σε μετρίως επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (CrCl 30-49 mL/min) ή στους ασθενείς αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου (HAS-BLED score ≥ 3) ή στην συγχορήγηση φαρμάκων που αλληλεπιδρούν (π.χ. βεραπαμίλη), η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 110mg δύο φορές ημερησίως. Για το rivaroxaban, η συνιστώμενη δόση είναι 20mg μια φορά ημερησίως που μειώνεται στα 15mg μια φορά ημερησίως στις περιπτώσεις των ασθενών με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ή αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Το apixaban πολύ πρόσφατα πήρε έγκριση για τη δόση των 5mg δύο φορές ημερησίως, που μειώνεται στα 2.5mg δις ημερησίως για ασθενείς ≥ 80 ετών ή σε μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ή σε αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Τα ΝΑΠ αντενδείκνυτε στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCl < 30 mL/min).

Όταν ένας ασθενής με ΜΒΚΜ αρνείται να λάβει αντιπηκτικά, η συγχορήγηση ασπιρίνης 75-100mg μαζί με κλοπιδογρέλη 75mg ή -λιγότερο αποτελεσματικά- μονοθεραπεία με ασπιρίνη 75-325mg θα μπορούσε να αποτελέσει εναλλακτική λύση.

Όποια και αν είναι η επιλογή του αντιπηκτικού, θα πρέπει πάντα να εκτιμάται ο αιμορραγικός κίνδυνος με τη χρήση του «HAS-BLED score» κατά το οποίο η παρουσία υπέρτασης, η επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, το ιστορικό ΑΕΕ, η αιμορραγία, το ασταθές INR, η ηλικία > 65 ετών και η λήψη φαρμάκων ή η κατανάλωση αλκοόλ λαμβάνουν από 1 βαθμό το κάθε ένα.¹⁴ Ακόμα κι αν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι σημαντικά αυξημένος (HAS-BLED score ≥ 3) θα πρέπει πρώτα να απομακρύνουμε τους παράγοντες που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο (ασταθές INR, συγχορήγηση ασπιρίνης, αντιαιμοπεταλιακών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, κατάχρηση αλκοόλ κ.λ.π) όπου είναι εφικτό, πριν αποφασίσουμε ότι θα στερήσουμε από τον ασθενή την αντιπηκτική αγωγή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αντιπηκτικά από το στόμα είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη των ΑΕΕ και μειώνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με ΚΜ, γι αυτό η χρήση τους συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ΚΜ ανεξάρτητα από το είδος της (παροξυσμική, εμμένουσα ή μόνιμη) εκτός από αυτούς που είναι χαμηλού κινδύνου (lone AF, < 65 ετών) ή όπου εντενδεϊκνυται. Η ασπιρίνη κατέχει περιορισμένο ρόλο στην ΚΜ. Τα ΝΑΠ υπερέρχουν έναντι των ΑΒΚ στο ισοζύγιο αποτελεσματικότητα/ασφάλεια και είναι πιο εύκολα στη χρήση τους. Ωστόσο, το υψηλό ακόμα κόστος τους εμποδίζει την εκτεταμένη χρήση τους. Σε ασθενείς με ασταθές INR ή σε όσους η μέτρηση του INR καθίσταται για διάφορους λόγους δύσκολη, τα ΝΑΠ είναι ιδανικά ως αντιπηκτική αγωγή και μάλιστα όταν συνυπάρχει υψηλό CHA2DS2VASc και HAS-BLED score ή σχέση κόστους/οφέλους είναι ευνοϊκή γι' αυτά.¹⁵ Φαίνεται πως βρισκόμαστε στην ανατολή μιας νέας εποχής σε ό,τι αφορά την αντιπηκτική αγωγή στην ΚΜ, με νέες και πολλά υποσχόμενες θεραπείες που ήδη εφαρμόζονται με καλά αποτελέσματα και με άλλες που αναμένονται να κυκλοφορήσουν. Παράλληλα μεγάλες μελέτες και μετααναλύσεις μελετών αναμένεται να ρίξουν περισσότερο φώς και να μας βοηθήσουν στην περαιτέρω αξιολόγηση αυτών των φαρμάκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Savelieva et al. *Ann Med*, 2007;39:371-91
2. Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med*, 1994;154:1449-59
3. Steger C et al. *Eur Heart J*, 2004;19:1734-1740
4. Olesen et al. *Thrombosis and Haemostasis*, 2012; 107(6):1172-9
5. Hart RG et al. *Ann Intern Med*, 2007;146:857-67
6. SPAF Investigators. *Lancet*, 1996;348:633-8
7. ACTIVE Investigators. *Lancet*, 2006;151:1903-12
8. ACTIVE Investigators. *N Engl J Med*, 2009; 360:2066-78
9. Wallentin L et al. *Lancet*, 2010;376:975-83
10. Levi M et al. *Semin Thromb Haemost*, 2009; 35:527-542
11. Connolly SJ et al. *N Engl J Med*, 2009;361:1139-51
12. Patel MR et al. *N Engl J Med*, 2011;365:883-91
13. Granger CB et al. *N Engl J Med*, 2011;365:981-92
14. Camm et al. *Eur Heart J*, 2010;31:2369-429
15. Shah SV, Gage BF. *Circulation*, 2011;123:2562-70

Original Research/Κλινική Έρευνα

Post Treadmill Exercise Echocardiography: Our Experience in the Real World

MICHAEL M. MYRIANTHEFS, GEORGE M. GEORGIU, EVAGORAS P. NICOLAIDES

*Echocardiographic Laboratory, Cardiology Department of Nicosia General Hospital, Nicosia, Cyprus***Key words:**

Treadmill Exercise Echocardiography, Coronary Angiography, Coronary Artery Disease.

Conflict of interest: Authors declare no any conflict of interest

Contact Address:

Michael M. Myriantefs
Cardiology Department
Nicosia General Hospital
215 Limassol Avenue, 2029
Strovolos
Nicosia, Cyprus
Email: micmyr@cytanet.com.cy

Introduction: Post Treadmill Exercise Echocardiography (ExE) is reported to have superior diagnostic power than conventional exercise electrocardiography. We studied the applicability and diagnostic power of ExE in a cohort of Cypriot patients with known or suspected coronary artery disease, as such studies have not been reported.

Methods: Forty-two patients with available ExE and coronary angiography, both carried out within a month's period, were enrolled. Patients had abnormal ExE according to several combinations of variables such as of exercise – induced angina, diagnostic ST depression, new or worsening regional wall motion abnormalities (RWMAs). Coronary angiograms were considered abnormal if a stenosis > 70% in lumen diameter was present in one or more of major coronary arteries or in their major branches, or a stenosis of > 50% of the Left Main Coronary Artery.

Results: By studying coronary angiograms 11 patients were diagnosed with 1VD, 7 patients with 2VD and 2 patients with 3VD. Calculated sensitivity and specificity with employment of exertional angina or diagnostic ST segment depression, resting RWMAs, exertional new or worsening of baseline RWMAs, and exertional angina or diagnostic ST depression or new or worsening RWMAs were respectively 55% and 68%, 60% and 36%, 85% and 54%, 95% and 36%.

Conclusions: Post treadmill ExE was successfully applied to a cohort of consecutive Cypriot patients. As an alone variable ExE-induced new or worsening RWMAs demonstrated higher sensitivity and similar specificity to those calculated when conventional variables of angina or diagnostic ST depression were employed. If exercise-induced new or worsening RWMAs are combined with angina or diagnostic ST depression, sensitivity is even more augmented, at the expense, however, of specificity.

INTRODUCTION

Guidelines have recognized Exercise Stress Testing as a valuable diagnostic and prognostic modality in the evaluation of subjects with possible or known ischemic heart disease [1]. As early as in 1979 it was demonstrated with 2D Echocardiography detection of exercise-induced regional left ventricular wall motion abnormalities (RWMAs) in patients with coronary artery disease, which resolved after successful coronary artery by pass grafting surgery [2]. This observation triggered the interest of Clinicians for widespread application of Exercise Echocardiography into everyday's clinical practice [3-6]

It is known that Treadmill Exercise Echocardiography (ExE) offers a physiologic type of stress, yields clinical and exercise hemodynamic information, and can be applied when an abnormal

Electrocardiogram (ECG) at rest exists [3,4]. According to literature, ExE's superiority over conventional electrocardiographic stress testing has been proven [2,5,6]. We are not, however, aware of ExE studies carried out in Cypriot population. Our purpose was to study ExE's applicability and its diagnostic power in our population.

METHODS

Study patients: This is an observational and retrospective study. We went through 244 consecutive ExEs carried out in our Laboratory between April 2009 and August 2012. All patients signed informed consent for both ExE and subsequent coronary angiography, when the latter needed. All subjects of the study underwent a symptom-limited treadmill ExE on a motorized Q stress Quinton treadmill utilizing the standard Bruce protocol, with a 12-lead ECG

monitoring and were attended by a Cardiologist. Mason-Likar hook up system was utilized with positioning of V1, V2 and V3-V6 electrodes slightly upper and lower, respectively, on antero-lateral chest wall than usually. Symptoms, ECG and blood pressure response (except at peak exercise) were monitored throughout exercise and in recovery. Echo harmoning imaging was obtained at baseline and immediately post exercise in time < 40 sec, with a Vivid GE Echo System, from the apical four, apical two, parasternal long and short axis views while the patient was lying down in the left lateral decubitus position. The immediately post exercise images with the best endocardial definition were selected for comparison with those at rest. Images were digitized and analysed by visual inspection in pairs off line.

Interpretation of exercise electrocardiography and echocardiography

An abnormal post treadmill ExE was defined when at least one of the following was present: (1) Exercise-induced anginal pain (2) > 1.5mm horizontal or downsloping ST segment depression in 3 consecutive beats, in two at least adjacent leads, depression measured 80ms after the J point (3) New exercise-induced RWMAs or deterioration of baseline existing RWMAs [3,4].

Interpretation of coronary angiography

An abnormal contrast coronary arteriography was defined when a stenosis in one or more coronary arteries, or in one of their major branches > 70%, or a > 50% stenosis of the Left main Coronary Artery in luminal diameter was visually detected [7] Post exercise ExEs and coronary angiographies were reviewed separately by an experienced Echocardiographer (M.M.) and an experienced Interventionist (G.G), respectively, without knowing the one the results of the other.

RESULTS

The period between April 2009 and August 2012 244 consecutive patients were referred to our Laboratory for possible or known coronary artery disease investigation and underwent symptom - limited ExE. Of them 216 (89%) were referred on an out-patient basis while the rest 28 (11%) were hospitalized at that time. Twenty nine and 215 Post exercise ExEs were reported as abnormal and normal, respectively, while 54 coronary angiographies were available. The final study group comprised 42 patients as 12 subjects failed to meet the criterion of having ExE and coronary angiography done within a period of a less than a month. Patients' demographics, symptomatology and ECG findings are depicted on Table 1. ExE data including clinical, electrocardiographic and echocardiographic variables are shown on Table 2.

Number of Patients	42
Age	58.2 ± 1.7
Males	36/42 (85%)
Smokers	13/33 (39%),
Non-Smokers	11/33 (3%)
Ex-Smokers	9 (4%)
Hypertensive	21/35 (60%)
Dyslipidemic	40/42 (95%)
Diabetes Mellitus	12/42 (29.3%)
In-Hospital referrals	28/42 (66%)
Total Cholesterol	182.2 ± 7.3 mg/dl
High Density Lipoprotein	38.16 ± 1.8 mg/dl
Low Density Lipoprotein	115.2 ± 9.9 mg/dl
Triglycerides	190.0 ± 24.7 mg/dl
Asymptomatic	8/42 (19.1%)
Atypical Chest Pain	13/41 (31.7%)
Angina / Shortness of Breath	21/42 (50%)
OMI	11/41 (26.7%)
PCI	12/41 (29.3%)
CABG	7/41 (17.1%)
Normal Resting ECG	16/37 (43.2%)
Abnormal ECG at rest	21/37 (56.8%)
RBBB	1/37
LBBB	4/37
LVH	2/37
ST/T abnormalities at rest	16/37 (43%)
Q waves/loss of R	11/37 (29%)
ST/T abnormalities at rest	16/37 (43%)
Q waves/loss of R	11/37 (29%)

Table 1: Patients' characteristics, symptoms and ECG findings

OMI: Old Myocardial Infarction, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, ECG: Electrocardiogram, RBBB: Right Bundle Branch Block, LBBB: Left Bundle Branch Block, LVH: Left Ventricular Hypertrophy

Table 3 shows the results of coronary angiography. Based on the above results sensitivities and specificities, according to several variables or combinations of variables were calculated. In this cohort taking into account either exercise-induced angina or exercise-induced diagnostic ST depression, resting RWMAs, exercise-induced new or worsening RWMAs, exercise-induced angina or diagnostic ST depression or new or worsening RWMAs, sensitivity and specificity were calculated as 55% and 68%, 60% and 36%, 85% and 54%, 95% and 36%, respectively, Table 4.

Maximal heart rate achieved	142.0 ± 2.4 beats per min
%Maximal predicted heart rate	87.6 ± 0.9
Total time of exercise	8.28 ± 0.38 min
No exercise-induced symptoms	30 (71.4%)
Exercise-induced chest pain	5 (11.9%)
Exercise-induced angina/shortness of breath	7 (16.6%)
No ST segment depression	12/38 (31.6%)
Equivocal ST segment depression	12/38 (31.6%)
Diagnostic ST segment depression	14/38 (36.8%)
RWMAs at rest	20/42 (47.6%)
RWMAs at rest of LAD territory	10/32 (23.8%)
RWMAs at rest of RCA / Cx territory	15/42 (35.7%)
RWMAs at rest of LAD + RCA / Cx territory	5 (11%)
LVEF at rest	54.05%±1.45
Exercise-Induced diagnostic ST segment depression	13 (30%)
Exercise-induced angina or diagnostic ST depression	18 (42%)
Exercise-induced new or worsening RWMAs	27 (64%)
Exercise-induced new or worsening RWMAs LAD territory	12 (28%)
Ex-induced RWMAs new or worsening RCA/CX territory	20 (47%)
Exercise-induced angina or RWMAs	28 (66%)
Exercise-induced angina or ST depression or new RWMAs	33 (78%)

Table 2: Treadmill Electrocardiographic and Echocardiographic Variables

RWMAs: Regional Wall Motion Abnormalities, LAD: Left Anterior Descending Coronary Artery, RCA: Right Coronary Artery, Cx: Circumflex Coronary Artery.

Patients with significant stenosis (es)	20 (47.6 %)
Patients without significant stenosis	22 (52.4%)
Total number of stenoses	31
LAD Significant stenosis	16
RCA Significant stenosis	7
CX Significant stenosis	8
RCA or Cx significant stenosis	15
1 Vessel Disease	11
2 Vessel Disease	7
3 Vessel Disease	2

Table 3: Results of Coronary Angiography

LAD: Left Anterior Descending Coronary Artery, RCA: Right Coronary Artery, Cx: Circumflex Coronary Artery.

DISCUSSION

Stress echocardiography provides a dynamic evaluation of myocardial structure as well as function under conditions of physiologic or pharmacologic stress [3,4]. Guidelines recommend stress echocardiography as a primary tool for evaluation of patients with established or suspected coronary artery disease [3, 4, 8] and criteria have established appropriate application of this modality for a broad range of clinical situations [9]. ExE is considered an accurate method for detecting significant coronary artery disease when electrocardiographic analysis is less or not reliable such as in patients with left bundle branch block, pre-excitation syndromes, left ventricular hypertrophy or baseline ST-T abnormalities [10-12]. ExE is by its nature more physiologic, is associated with significant increase of double product and is better tolerated than dobutamine echocardiography, which can have a 20% prevalence of paradoxical hypotension [13,14]. It provides hemodynamic and ECG information, it assesses patient's symptoms and functional capacity and as it induces greater ischemic burden than dobutamine infusion, it should be preferably chosen, when possible [14].

The present study, believed to be the first carried out with Cypriot population, demonstrates higher sensitivity when echocardiographic variables are employed, compared with conventional treadmill ECG criteria (85% or 95% Vs 55%) Table 4. These findings are in accordance with those of a large cohort studying 4004 subjects in which 16.9% of those with an entirely normal standard treadmill ECG test had an ischemic echocardiographic response -defined as new or worsening RWMAs [6]. By taking into account development of new or worsening RWMAs with ExE sensitivity was as high as 85% with a specificity of 54%, numbers similar to those reported when comparing Stress Echocardiography with Myocardial Perfusion Imaging (MPI) for Left Main Stem or 3 Vessel disease detection [15]. In this recent meta-analysis comparing 32 studies, sensitivity and specificity were reported as 96% and 75%, and 40% and 48% for Stress Echocardiography and MPI, respectively. Proposed reasons for the decrement in sensitivity with MPI may include balanced ischemia and image attenuation [8,15]. These findings may imply Stress Echocardiography as the modality of choice for suspected Left Main Stem or 3 Vessel Disease [8,15].

It is well known from earlier studies that the diagnostic yield of exercise testing depends on the clinical risk profile, the latter constitutes the pre-test probability of an individual patient. This probability for coronary artery disease is mainly related to the patient's history, age, gender and chest pain characteristics [16]. The increased prevalence of known coronary artery disease in our population (Table 2) may explain the calculated, remarkably high sensitivity and but does not explain decreased specificity.

Limitations: This is a single-center, retrospective and observational study comprising a small number of patients. Peak systolic and diastolic pressures were not recorded, mainly for technical reasons. A significant percentage of patients referred to Echocardiographic Laboratory had a history of documented coronary artery disease, by-pass surgery or coronary intervention. Imaging was acquired immediately post exercise with inherited less diagnostic power compared to peak treadmill ExE imaging, the latter believed to be more robust, as previously published [17, 18]

In Conclusion Post treadmill ExE was successfully applied in our study population of consecutive patients and it was entirely safe. It was easy to be applied, inexpensive and without any radiation exposure or environmental impact. It proved to be a very sensitive modality for diagnosing significant coronary arteriopathy when taking into account exercise-induced new or worsening RWMAs, or combination of new or worsening RWMAs, or ST depression or angina, but with compromised specificity.

Acknowledgement: We would like to express our appreciation to Mrs Andri Petrou for her dedicated work to the Echocardiographic Laboratory.

BIBLIOGRAPHY

- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1531-40.
- Wann LS, Faris JV, Childress RH, et al. Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 1979; 60:1300-8.
- Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:1021-41.
- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:415-37.
- Armstrong WF, O' Donnell J, Dillon JC, et al. Complementary value of two – dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing. *Annals of Intern Med* 1986; 105:829-35.
- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-Garcia N, et al. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1981-90.
- Torino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816-21
- Cullen WM, Pellikka AP. Recent advances in stress echocardiography. *Current Opinion in Cardiol* 2011; 26:379-84.
- Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1126-66.
- Marwick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:74-81.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954-70.
- Miller M, Croft L, Buckley S, et al. Immediate upright post-treadmill exercise echocardiographic imaging. *Am J Cardiol* 2005; 95:1395-6.
- Marcovitz PA, Bach DS, Mathias W, et al. Paradoxical hypotension during dobutamine stress echocardiography: clinical and diagnostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1080-6.
- Rallidis L, Cokkinos P, Tousoulis D, et al. Comparison of dobutamine and treadmill exercise echocardiography in inducing ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1660-8.

15. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010; 96:956-66.
16. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-8
17. Peteiro J, Monserrat L, Perez R, et al. Accuracy of peak treadmill exercise echocardiography to detect multivessel coronary artery disease: comparison with post-exercise echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2003;4 :182-90.
18. Peteiro J, Carrido I, Monserrat L, et al. Comparison of peak and post-exercise treadmill echocardiography with the use of continuous harmonic imaging acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1044-9.

Κλινική Έρευνα/Original Research

Εκτασία των στεφανιαίων αρτηριών. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών, κλινική έκφραση και αγγειογραφική εικόνα. Η προγνωστική σημασία του δείκτη στεφανιαίας εκτασίας.

ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΓΙΑΓΚΟΥ¹, ΑΝΔΡΕΑΣ ΑΝΔΡΕΟΥ², ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΙΔΗΣ³, ΜΑΡΙΟΣ ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ³, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΥ³, ΕΛΕΝΗ ΠΑΠΑΞΕΝΟΠΟΥΛΛΟΥ-ΚΛΕΑΝΘΟΥΣ³, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ², ΕΥΑΓΟΡΑΣ ΝΙΚΟΛΑΙΔΗΣ³

¹Cardiocure Ιατρικό κέντρο - Λευκωσία, ²Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν. Λευκωσίας, ³Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν. Λεμεσού

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εκτασία των στεφανιαίων αγγείων είναι ένα ασύνηθες εύρημα κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού και στην μεγαλύτερη πλειοψηφία των περιπτώσεων ανευρίσκεται τυχαία.¹ Σε διάφορες καταγραφές με μεγάλες ομάδες ασθενών, η επίπτωση της κυμαίνεται από 0.6% μέχρι και 4.9%. Σε ορισμένες χώρες της Ασίας και της άπω Ανατολής η επίπτωση της νόσου φτάνει μέχρι και το 8%.^{5,6,8} Εκτασία στεφανιαίας αρτηρίας ορίζεται ως η διάτασή της μεγαλύτερη από 1,5 φορά σε σχέση με τη μέγιστη φυσιολογική διάμετρο του εγγύς τμήματος της αντίστοιχης αρτηρίας. Υπάρχουν οι ακόλουθοι τύποι εκτασίας σύμφωνα με την κατάταξη που πρότεινε ο Markis και συν⁹. Με κατιούσα τάξη σοβαρότητας της εκτασίας, διάχυτη εκτασία 2 ή 3 αγγείων ταξινομούνται ως τύπος I, διάχυτη εκτασία σε ένα αγγείο και εντοπισμένη σε άλλο ως τύπος II, διάχυτη εκτασία ενός μόνο αγγείου ως τύπος III και εντοπισμένη ή τμηματική εκτασία ως τύπος IV.

Σκοπός της παρούσης εργασίας ήταν να αξιολογήσουμε την αγγειογραφική επίπτωση της εκτασίας των στεφανιαίων στον πληθυσμό που υποβάλλεται σε καθετηριασμό καρδιάς στο Γ.Ν. Λευκωσίας, να καθορίσουμε την κλινική της έκφραση και να αναδείξουμε ένα δείκτη που θα μπορούσε να είχε προγνωστική σημασία.

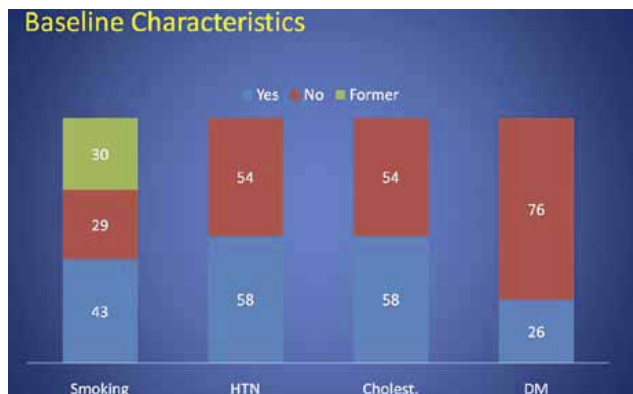
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 4407 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καθετηριασμό καρδιάς στο αιμοδυναμικό εργαστήριο της Καρδιολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας κατά το χρονικό διάστημα από το 2006 μέχρι το 2009.

Τα στοιχεία των ασθενών συνελλέγησαν αναδρομικά από το ψηφιακό ιατρικό αρχείο της βάσης δεδομένων του νοσοκομείου και τα αγγειογραφικά δεδομένα εκτιμήθηκαν από ομάδα καρδιολόγων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Από τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν σχεδόν το 50% είχαν υπερλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση, το 40% περίπου ήταν ενεργοί καπνιστές, το 30% πρώην καπνιστές και 30% μη καπνιστές. Το 25% του υπό εξέταση πληθυσμού έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη. (Εικ. 1)



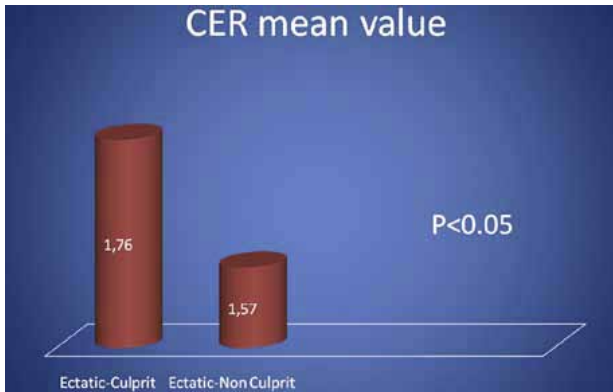
Εικόνα 1 Βασικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού

Από τον υπό μελέτη πληθυσμό εκτασία των στεφανιαίων αρτηριών διαπιστώθηκε σε 231 άτομα. (2.31% των ασθενών). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες (94,6%). Τύπος I στεφανιαίας εκτασίας παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών, τύπος II στο 6%, τύπος III στο 48% και τύπος IV στο 28% των ασθενών. Η δεξιά στεφανιαία ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη εκτατική αρτηρία (62%).

Από τους ασθενείς με εκτατική αρτηρία 48 ασθενείς (47%) είχαν ως εκδήλωση το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Από αυτούς 32 (66,5%) η ένοχη βλάβη αφορούσε το εκτατικό τμήμα σύμφωνα με την κατάταξη κατά BARI⁹.

Ο δείκτης στεφανιαίας εκτασίας (ΔΣΕ) που είναι το πηλίκο της μέγιστης διαμέτρου του εκτατικού τμήματος διά τη μέγιστης διαμέτρου του μεγαλύτερου φυσιολογικού τμήματος της ίδιας αρτηρίας, αποδείχθηκε μεγαλύτερος, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, στην υποομάδα των ασθενών που παρουσιάστηκαν με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Εικόνα 2).



Εικόνα 2 Δείκτης στεφανιαίας εκτασίας στο μελετηθέν δείγμα της παρούσης μελέτης. Ο δείκτης στεφανιαίας εκτασίας διαπιστώθηκε ότι σχετίζεται με την ένοχη, για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο βλάβη

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η στεφανιαία εκτασία είναι μια σπάνια οντότητα που εκδηλώνεται πολύ συχνότερα στους άνδρες και επηρεάζει κυρίως τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Στις μισές περίπου περιπτώσεις εκδηλώνεται με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Από πολλούς μελετητές θεωρείται έκφραση αθηρωματικής νόσου^{2,3}. Για την ύπαρξη της έχουν ενοχοποιηθεί οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Ορισμένοι συγγραφείς ενοχοποιούν παράγοντες φλεγμονής, αγγειακούς και ανοσολογικούς παράγοντες^{4,7}. Πέρα από αυτό η εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων αποδόθηκε και σε ρεολογικά φαινόμενα καθότι στις εκτατικές περιοχές το αίμα λιμνάζει και κινείται με μικρότερες ταχύτητες, συνθήκες που ευνοούν την δημιουργία θρομβογόνων δομών.

Η προγνωστική σημασία του δείκτη στεφανιαίας εκτασίας, μπορεί να αποδειχθεί σημαντική, όσον αφορά την εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ασθενών στους οποίους η εκτασία των στεφανιαίων ανευρίσκεται τυχαία κατά τη διάρκεια καρδιακού καθετηριασμού, μέσω της εισαγωγής επιθετικότερης αντιαιμοπεταλιακής-αντιπηκτικής αγωγής κάτι το οποίο για να τεκμηριωθεί χρειάζεται η ύπαρξη μεγάλων μελετών. Η σπανιότητα των περιστατικών περιορίζει κατά πολύ αυτή τη δυνατότητα. Μέχρι τότε οι τρόποι αντιμετώπισης είναι κυρίως εμπειρικοί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Akçay S, Türker Y, Ozaydin M, Yücel H, Altınbaş A. Frequency of coronary artery ectasia among patients undergoing cardiac catheterization. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010 Apr;10(2):191.
2. Mavrogeni S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2010 Mar-Apr;51(2):158-63.
3. Siminiak T. Does coronary artery ectasia have clinical significance? *Kardiol Pol.* 2009 Dec;67(12):1369-70.
4. Cay S. Coronary artery ectasia: still an unknown phenomenon. *Int J Cardiol.* 2010 Dec 3;145(3):515.
4. Rodríguez-Granillo GA, Rosales MA, Pugliese F, Fernandez-Pereira C, Rodríguez AE. Prevalence and characteristics of major and minor coronary artery anomalies in an adult population assessed by computed tomography coronary angiography. *EuroIntervention.* 2009 Mar;4(5):641-7.
5. Yilmaz H, Sayar N, Yilmaz M, Tangürek B, Cakmak N, Gürkan U, Gül M, Simşek D, Bolca O. Coronary artery ectasia: clinical and angiographical evaluation *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008 Dec;36(8):530-5.
6. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol.* 2008 Nov 28;130(3):335-43.
7. Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H, Wildermuth S, Plass A, Genoni M, Marincek B, Alkadhi H. Prevalence and morphology of coronary artery ectasia with dual-source CT coronary angiography. *Eur Radiol.* 2008 Dec;18(12):2776-84.
8. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol.* 1976; 37: 217-222.
9. BARI classification of coronary segments. *Leaman score, Circ*1981;63 :285-299.

Κλινική Έρευνα/Original Research

Ανίχνευση πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας με τη χρήση ιστικής Doppler ηχω-καρδιογραφίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1

ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΓΙΑΓΚΟΥ¹, ΧΑΡΑ ΑΖΙΝΑ², ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΙΔΗΣ³, ΜΑΡΙΟΣ ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ³, ΜΑΡΙΟΣ ΠΙΚΟΛΟΣ⁴, ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΡΚΟΥ², ΕΥΑΓΟΡΑΣ ΝΙΚΟΛΑΙΔΗΣ³

¹Cardiocure ιατρικό κέντρο - Λευκωσία, ²Διαβητολογικό Ιατρείο - Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Λευκωσίας,

³Καρδιολογική Κλινική - Γ.Ν. Λευκωσίας, ⁴Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι γνωστό ότι αποτελεί ένα πολύ σοβαρό ιατρικό και κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα στις ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου. Η προβλεπόμενη, μελλοντική επίπτωση του διαβήτη περί το έτος 2025 αναμένεται να είναι διπλάσια των αντίστοιχων τιμών του 1995. Σε συγκεκριμένες δε περιοχές του πλανήτη, μεταξύ αυτών και η περιοχή της ανατολικής μεσογείου, αναμένεται ότι τα ποσοστά ΣΔ θα υπερδιπλασιαστούν. Είναι επίσης κεκτημένη γνώση ότι ο ΣΔ καθιστά την πρόγνωση ασθενών δυσμενέστερη όσον αφορά τη συνύπαρξή του με στεφανιαία νόσο. Η μελέτη OASIS (1) κατέδειξε ότι τη παρουσία ΣΔ, τα σκληρά καταληκτικά σημεία όπως θάνατος από καρδιαγγειακό αίτιο, νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και νεοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, είχαν σχετικό τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης από ότι στους μη διαβητικούς. Παράλληλα, φάνηκε ότι ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς ΣΔ και ασθενείς με ΣΔ αλλά χωρίς στεφανιαία νόσο, είχαν περίπου τον ίδιο σχετικό κίνδυνο για τα προαναφερθέντα καταληκτικά σημεία. Ως εκ τούτου καθιερώθηκε ο ΣΔ ως ισοδύναμο στεφανιαία νόσου. Μεταξύ των ασθενών με ΣΔ οι θάνατοι από καρδιοπάθειες ξεπερνούν το 50% του συνολικού αριθμού των θανάτων, με κυριαρχούσα την ισχαιμική καρδιοπάθεια με ποσοστό πέραν του 40%. Η επίδραση του ΣΔ στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξάνεται γεωμετρικά όταν υπάρχουν και άλλοι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Οι πιο πάνω διαπιστώσεις καθιστούν επιτακτική την αναγκαιότητα ανίχνευσης υποκλινικών μορφών καρδιακής νόσου. Η έγκαιρη εντόπιση ευρημάτων που δηλούν καρδιακή παθολογία πριν την εύρεση σημείων ή τη δημιουργία συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα οδήγησε στην ανάγκη εφαρμογής διαφόρων δεικτών προς αυτή την κατεύθυνση². Η διαστολική δυσλειτουργία χρονικά παρουσιάζεται πριν την εμφάνιση της αντίστοιχης συστολικής. Η ιστική Doppler ηχω-καρδιογραφία (TDI) είναι μια σύγχρονη

υπερηχογραφική τεχνική με αναγνωρισμένη συμβολή στην τεκμηρίωση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.³⁴

Η τεχνική του TDI βασίζεται στο ότι τα υπερηχογραφικά σήματα που λαμβάνονται από τους διάφορους ιστούς και το αίμα που κινείται στις καρδιακές κοιλότητες διαφέρουν μεταξύ τους, διαφορά που έγκειται κυρίως στις διαφορετικές ταχύτητές τους. Με την απομόνωση των σημάτων χαμηλής έντασης και υψηλής ταχύτητας (όπως είναι το σήμα από το αίμα) παραμένει ατόφιο σήμα από την κίνηση του μυοκαρδιακού ιστού. Περαιτέρω, το TDI εκτιμά την κίνηση της καρδιάς και κατά τον επιμήκη άξονα. Όπως είναι γνωστό, το 70% των μυοκαρδιακών ινών είναι διατεταγμένες επιμήκως αξιολογώντας έτσι ακριβέστερα την τμηματική μυοκαρδιακή απόδοση. Η μέθοδος καταγράφει ταυτόχρονα και τα συστολικά και διαστολικά φαινόμενα, ποσοτικοποιεί τη συσπαστικότητα και είναι απλή, εύκολη και αναπαραγωγίμη.

Σκοπός της παρούσης εργασίας, είναι η ανίχνευση πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ 1) με τη βοήθεια των δεικτών της ιστικής Doppler απεικόνισης.

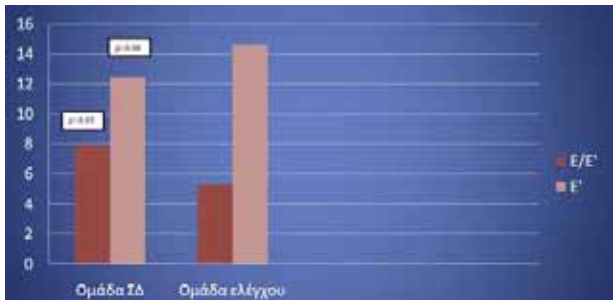
ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 22 άτομα με ΣΔ τύπου 1 (ομάδα Α). Τα άτομα της ομάδας αυτής δεν είχαν άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως που ήταν αρνητική για στεφανιαία νόσο. Η ομάδα αυτή υπολήφθηκε σε πλήρη συμβατική ηχοκαρδιογραφική μελέτη καθώς και σε εφαρμογή TDI δεικτών από την κορυφαία προβολή 4 κοιλοτήτων στο επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου τόσο στο οπίσθιο μεσοκοιλιακό διάφραγμα όσο και στο πλάγιο τοίχωμα. Μετρήθηκαν το πρώιμο(E) και όψιμο(A) κύμα της διαμιτροειδικής ροής, ο λόγος E/A, το πρώιμο(E') και όψιμο (A') κύμα του TDI, ο λόγος E'/A' και ο λόγος E/E'. Είκοσι δύο (22) άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου χωρίς ιστορικό ΣΔ1 ή

στεφανιαία νόσο αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (Ομάδα Β). Έγινε σύζευξη των ατόμων των 2 ομάδων με βάση την ηλικία και το φύλο και συγκρίθηκαν οι προαναφερθείσες υπερηχογραφικές μετρήσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο λόγο E/E' μεταξύ των δύο ομάδων (ομάδα Α: 7.87 ± 2.78 ομάδα Β: 5.29 ± 0.97 $p=0.02$) Εικόνα 1.



Εικόνα 1 Σύγκριση E/E' και απόλυτης τιμής E' μεταξύ της ομάδας των διαβητικών(ΣΔ 1) και της ομάδας ελέγχου

Οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.04$) μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρήθηκε επίσης στην τιμή του E'. Για τους συμβατικούς δείκτες παρατηρήθηκε μείωση του κύματος E στην ομάδα Α, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Εικόνα 1).

Τιμές E/E' μικρότερες του 8 θεωρούνται φυσιολογικές. Στην ομάδα των ατόμων με ΣΔ, η τιμή του E/E' όπως προαναφέρθηκε ήταν 7,87. Αν όμως από την ομάδα των ατόμων με ΣΔ απομονώσουμε μόνο εκείνους με τα ευρήματα της διαστολικής δυσλειτουργίας (8 από τους 22) η τιμή του προαναφερθέντος λόγου αγγίζει το 10. Τιμές E/E' μεγαλύτερες του 15 δεικνύουν ψευδοφυσιολογική διαμυοειδική ροή ενώ οι τιμές από 8-15 εμπίπτουν σε μια γκριζα ζώνη, η οποία αντανακλά σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης. Για το λόγο αυτό οι προαναφερθείσες μετρήσεις πρέπει να συνεκτιμούνται και με άλλες μετρήσεις που υπολογίζουν και χαρακτηρίζουν τις συνθήκες της διαστολικής πλήρωσης όπως τη διάμετρο του αριστερού κόλπου και τη ροή των πνευμονικών φλεβών.

Τα ευρήματα της πάσχουσας διαστολικής λειτουργίας και των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης πιθανόν να οφείλονται και να εμπίπτουν στην οντότητα της διαβητικής καρδιομυοπάθειας 5, η οποία σύμφωνα με διάφορες προσεγγίσεις είναι απότοκος είτε μικροαγγειοπάθειας, βλάβης δηλαδή σε επίπεδο μικρών αγγείων, είτε διαταραχών του ενδοθηλίου που ως γνωστό αποτελούν τα πρωιμότερα στοιχεία προσβολής των αρτηριών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Συμπερασματικά, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με ΣΔ1 παρουσιάζουν πρώιμους δείκτες διαστολικής

δυσλειτουργίας που μπορούν να διαγνωσθούν αξιόπιστα με τη χρήση της TDI υπερηχογραφίας. Βάσει της νέας κατάταξης της καρδιακής ανεπάρκειας τα άτομα αυτά εμπίπτουν στην τάξη I κατά NYHA 6. Η τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής τους, που συνίσταται σε εγκαίριότερη και επιθετικότερη παρέμβαση (εισαγωγή αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή αποκλειστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης) δυνατόν να βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών αυτών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L Impact of Incident Diabetes and Incident Nonfatal Cardiovascular Disease on 18-Year Mortality. The Multiple Risk Factor Intervention Trial experience Diabetes Journal 2003
2. Gul K, Celebi AS, Kacmaz F, Ozcan OC, Ustun I, Berker D, Aydin Y, Delibasi T, Guler S, Barazi AO. Tissue Doppler imaging must be performed to detect early left ventricular dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. Eur J Echocardiogr. 2009 Oct;10(7):841-6.
3. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, Goetze JP, Jensen JS. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. Circulation. 2009 May 26;119(20):2679-85.
4. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Schnohr P, Jensen JS Tissue Doppler echocardiography in persons with hypertension, diabetes, or ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. Eur Heart J. 2009 Mar;30(6):731-9.
5. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, Covino G, Murena E, Scilla C, Turco S, Capaldo B, Sibilio G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. Diabet Med. 2005 Dec;22(12):1720-5.
6. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Eur J Heart Fail. 2008 Oct;10(10):933-89

Κλινική Έρευνα/Original Research

Echocardiographic study using Tissue Doppler Imaging (TDI) in patients with homozygous B Thalassemia

THEODOROS CHRISTODOULIDES¹, MARIOS IOANNIDES¹, GREGOR SIMAMONIAN¹, KYRIAKOS YIANGOU², MICHAEL MYRIANTHEFS¹, EVAGORAS NICOLAIDES¹

¹Department of Cardiology, Nicosia General Hospital, ²Medical Center, Nicosia

INTRODUCTION

Thalassemia is one of the commonest genetic disorders worldwide 1 and is endemic in Cyprus 2. It is associated with many complications, among which cardiomyopathy is considered as the most important. It is attributed due to increased myocardial iron deposition and defines the patients' prognosis [1]. Cardiac magnetic resonance (CMR) using the T2* technique is considered as the gold standard method for estimating myocardial iron deposition 3. In cases of increased myocardial deposition diagnosed with CMR and preserved ejection fraction, intensification of chelation therapy may prevent deterioration of cardiac function 4. The main disadvantages of CMR are its increased cost and limited availability.

Aim: The aim of our study was to evaluate the ability of echocardiography to detect increased myocardial iron deposition in asymptomatic thalassemia patients with preserved ejection fraction using tissue Doppler imaging (TDI).

Methods: Patients with thalassemia major who underwent T2* CMR for assessment of myocardial iron deposition within 12 months were included in the study. Patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 55%, history of arrhythmias, diabetes or hypertension were excluded from the study. The patients underwent an echocardiographic study (GE, Vivid 7) using m-mode, Doppler, TDI, and systolic strain. Thirty three (33) patients were enrolled in the study. The patients were divided in 2 groups according to the presence of increased myocardial deposition (Group A, T2* < 20 msec, 7 patients) or not (Group B, T2* > 20 msec, 26 patients).

Results: Mean LVEF was 62% in group A and 63% in group B (p > 0,05) while mean LVEDD was 50,14 mm in group A and 50,38 mm in group B. There was no statistically significant difference between the 2 groups regarding mitral valve E and A wave velocities as well as the E/A ratio and right ventricular systolic pressure (RVSP). TDI revealed statistically significant differences regarding various echocardiographic parameters (E/E', E' of basal septal wall segment, E' and Sm of basal lateral wall segment) between the patients of Group A and Group B.

No statistically significant differences were detected regarding peak systolic strain (Table 1). The use of E'septal velocity 8 cm/s as a cut-off value yielded a 85,7% sensitivity and 46% specificity for detection of patients with T2* < 20 msec (Figure 1) while E'lateral velocity 11 cm/s had 100% sensitivity and 65% specificity (Figure 2).

Conclusions: In thalassemia patients with increased myocardial iron deposition, TDI may detect regional abnormalities before impairment of the LVEF. Diastolic abnormalities are more prominent on septal wall while systolic abnormalities on lateral wall. A cut-off value with high sensitivity and relatively good specificity may be determined with further studies for detection of abnormal iron deposition using echocardiography. This will allow early modification of chelation therapy in order to prevent irreversible heart failure in thalassemia patients.

	Group A (T2* < 20 msec)	Group B (T2* > 20 msec)
LVEF	62%	63%
LVEDD	50,14 mm	50,38 mm
LVEDS	31,43 mm	31,23 mm
MV E wave	90,29 cm/s	93,66 cm/s
MV A wave	54,86 cm/s	63,42 cm/s
MV E/A ratio	1,74	1,51
E/E' septal (*)	16,7	11,75
RVSP	32,19 mmHg	30,6 mmHg
E'septal (*)	6,44 cm/s	8,34 cm/s
A'septal	5,24 cm/s	6,5 cm/s
Sm septal	5,4 cm/s	6,35 cm/s
E'lateral (*)	8,56 cm/s	11,58 cm/s
A'lateral	4,49 cm/s	6,45 cm/s
Sm lateral (*)	5,06 cm/s	6,55 cm/s
Systolic strain septal	18,68%	21,75%
Systolic strain lateral	18,24%	18,48%

Table 1 Echocardiographic findings of patients with Thalassemia B
Group A : CMR-T2* < 20 msec), Group B: CMR-T2* > 20 msec) (*): p < 0,05

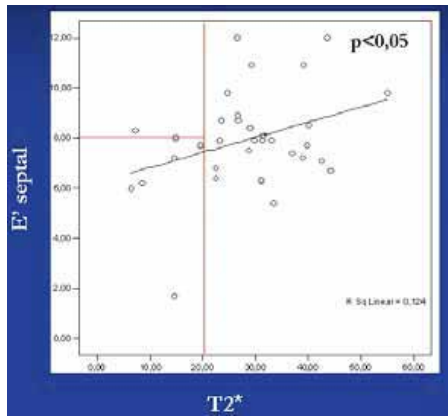


Figure 1 The use of E' septal velocity for detection of myocardial iron deposition in patients with Talassemia B. E' septal velocity 8 cm/s as a cut off value to detect patients with increased myocardial iron deposition ($T2^* < 20$ msec).

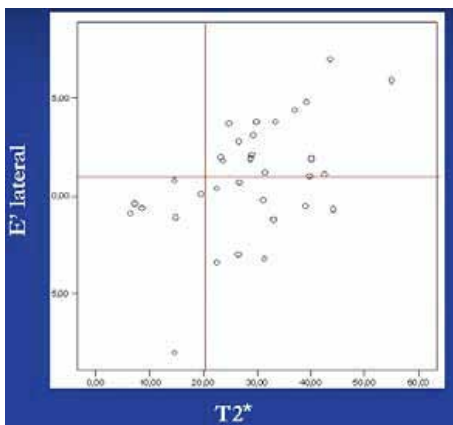


Figure 2 The use of E' lateral velocity to detect increased myocardial deposition. E' lateral velocity 11 cm/s as a cut-off value to detect patient with increased myocardial iron deposition ($T2^* > 20$ msec).

LITERATURE

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *New England Journal of Medicine*. 2005, 353 (11), 1135-46.
2. Kolnagou A, Kontoghiorghes GJ. Advances in the prevention and treatment are changing thalassemia from a fatal to a chronic disease: experience from a Cyprus model and its use as a paradigm for future applications. *Hemoglobin*. 2009, 33 (5), 287-95.
3. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star ($T2^*$) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal*. 2001, 22 (23), 2171-9.
4. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006, 107 (9), 3738-44.

Case Report/Ενδιαφέρον Περιστατικό

Adriamycine Induced Cardiomyopathy

Marios Lemoniatis

Cardiology Unit, National Guard Military Hospital, Nicosia, Cyprus

INTRODUCTION

Adriamycin belongs to the group of anthracyclines which were introduced for the use of cancer treatment in the late 60's¹. Anthracyclines are derived from various types of streptomycita. They are red in color, which derives the synthetic "rubi" used in medicines (doxorubicin)². Their action produces oxygen and hydroxyl radicals³, which are mainly responsible for cardiotoxicity in turn leading to cardiomyopathy. The prognosis for adriamycin induced cardiomyopathy remains unfavorable despite the applied treatment^{4,5}.

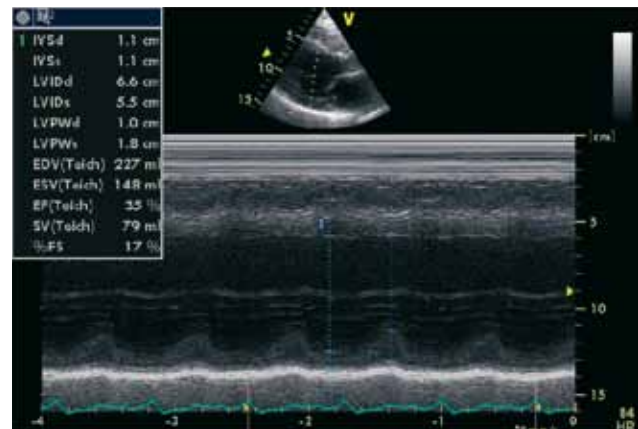
CASE REPORT

A 54 year old man was referred to the Cardiology Unit of the Military Hospital due to shortness of breath, orthopnoea and fatigue which was gradually worsening throughout the month.

His medical history only mentioned that he had undergone chemotherapy for Hodgkin lymphoma in 2009.

The clinical examination revealed tachycardia, with a frequency of 115 bpm and blood pressure 110/70 mmHg. Further there were rales on lung bases and mild systolic murmur. In the chest x-rays there were signs of increased dimension of the left ventricular and intensification of the lung vessels. The electrocardiogram revealed left bundle branch block.

insufficiency and left ventricular ejection fraction of 35%. A 24hr Holter monitoring was placed which revealed a few Ventricular Premature Beats.



Echocardiography was performed which revealed dilatation of the left atrium and left ventricle (6,6 cm) with moderate mitral regurgitation, mild tricuspid

Due to the low blood pressure that the patient had, a symptomatic treatment with low dose of diuretics, b-blocker and ACE inhibitor was started. A coronary angiography was performed which showed no coronary artery disease. Examining the medical records of Nicosia General Hospital, where the chemotherapy took place, an echocardiography study prior the initiation of chemotherapy was reported with normal ejection fraction. From all the above mentioned the conclusion was reached that the patient suffers from adriamycin induced cardiomyopathy.

DISCUSSION

The cardiotoxicity from adriamycin can appear as acute reversible myocarditis, subacute cardiomyopathy and chronic cardiomyopathy.

Acute myocarditis constitutes 11% of all incidents and it can occur even with the issuance⁶ of only one dosage. It is expressed with chest pain, pulse feeling and ventricular or supraventricular arrhythmias. The treatment is supporting.

The subacute cardiomyopathy can occur 30 days from the last dose of the treatment and up to 10 years afterwards. The impact of cardiotoxicity is directly related to the dose of medicine, to the combination with other anticancer medicines, to the age of the patient and to the background history of cardiovascular diseases as hypertension and cardiac insufficiency of the patient.

Chronic cardiomyopathy occurs after many years (on average 14 years)⁷ from the first day of the treatment and it is characterized by symptoms and signs of heart failure and arrhythmias that did not exist at the end of treatment.

Various methods are applied for the early diagnosis of anthracycline induced cardiotoxicity. Fundamental role has the receipt of a good medical history and the complete extensive clinical examination prior to the issuance of treatment. The servant doctor must be alert for a possible appearance of signs and symptoms of cardiac insufficiency. Even though the best method for diagnosing cardiotoxicity is the myocardial biopsy, the most reliable, non invasive method for the diagnosis and follow-up of above patients is the estimate of ejection fraction of the left ventricle via echocardiography.⁸ When after the issuing of the treatment the ejection fraction is under 45%, it is considered that the patient has an increased risk of cardiotoxicity. On the contrary when it remains above 60% the issuing of treatment is considered sure. For ejection fraction between 45 - 60%, smaller possible dose should be used, with frequent follow-up of the patient. In cases of doubt for the continuation of treatment, a myocardial biopsy performed for determining the extent of myocardial damage⁹.

All studies lead to the conclusion that the most important factor in the prevention of cardiomyopathy is the reduction of a whole engaged dose of the patient to < 450 mg/m²¹⁰. It was proven that an important role in the prevention was the use of anthracyclines proportionals, the alternative methods of issuing of medicines and the slow continuous infusion.

There is no special treatment for anthracyclines induced cardiomyopathy. The same medicines are used as for all other types of cardiomyopathies. In patients with malignant arrhythmias amiodarone and implanting defibrillator should be used.

The possibility of heart transplantation is a possibility for patients that have been cured completely from their disease¹¹.

Anthracycline induced cardiomyopathy remains a lethal disease despite the intensive research that has

been done in the sector of prevention and treatment. Due to the fact that a large number of patients begin to receive treatment from childhood, patients must be monitored throughout their whole life since cardiotoxicity can present itself even after many years.

LITERATURE

1. Fountzilias G, Barbounis B. Basic principles of cancer treatment. University Studio Press, Thessaloniki, 1997.
2. Dimarco A, Galtani M, Orezzi P. Daoumycin: A new antibiotic of the rhodomycin group. *Nature* 1964, 201:706-707.
3. Sinha BK, Katki AG, Batist G, Cowan KH, Myers CE. Adriamycin stimulated hydroxyl radical formation in human breast tumor cells. *Biochem Pharmacol* 1987, 36:793-796.
4. Jordon MA. Anti-cancer agents. *Cur Med Chem*. 2002, 2:1-17
5. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49:330-352.
6. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869-2879.
7. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995, 24:352-361.
8. Ganz Wi, Spidhar Ks, Ganz Ss, Gonzalez R, Chakko S, Serafini A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996, 53: 461-470.
9. Ewer Ms, Benjamin Rs. Complications of cancer and its treatment. In: Holland Jf, Frei E III, Kufe DW, Weichselbaum RR (eds) *Cancer Medicine*. 4th ed. Williams & Wilkins, 1997:3204-3215.
10. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869-2879.
11. Arico M, Pedroni E, Nespoli L, Vigano M, Porta F, Burgio GR. Long-term survival after heart transplantation for doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Arch Dis Child*. 1991;66:985-986.

Working Groups / Ομάδες Εργασίας Cyprus Society of Cardiology

Ομάδα Εργασίας Ηχωκαρδιογραφίας

Πρόεδρος: Κυριάκος Γιαγκου

Αντιπρόεδρος: Ιωάννης Στεφάνου Γραμματέας: Μιχάλης Μυριανθέας

Ομάδα Εργασίας Καρδιακής Ανεπάρκειας

Πρόεδρος: Ελένη Κλεάνθους Παπαξενοπούλλου

Αντιπρόεδρος: Θεόδωρος Χριστοδουλίδης Γραμματέας: Φίλιππος Αλλαγιώτης

Ομάδα Εργασίας Επεμβατικής Καρδιολογίας

Πρόεδρος: Θέμης Κωμοδρόμος

Αντιπρόεδρος: Γεώργιος Μ. Γεωργίου Γραμματέας: Σάββας Κωνσταντινίδης

Ομάδα Εργασίας Καρδιαγγειακής Αποκατάστασης

Πρόεδρος: Πιέρος Γεωργίου

Αντιπρόεδρος: Μάριος Λεμονιάτης Γραμματέας: Ανδρέας Χριστοδούλου

Ομάδα Εργασίας Αρρυθμιών Ηλεκτροφυσιολογίας & Καρδιακής Βηματοδότησης

Πρόεδρος: Παντελής Κουρτελλάρης

Αντιπρόεδρος: Παναγιώτης Αβρααμίδης Γραμματέας: Ευαγόρας Οικονομίδης

Ομάδα Εργασίας Κληρονομικών Καρδιαγγειακών Νοσημάτων και νόσων του Περικαρδίου

Πρόεδρος: Λοίζος Αντωνιάδης

Αντιπρόεδρος: Γεωργία Δανιήλ Γραμματέας: Ηρα Μούστρα Ηρακλέους

Ομάδα Εργασίας Συγγενών Καρδιοπαθειών

Πρόεδρος: Παναγιώτης Ζαρβός

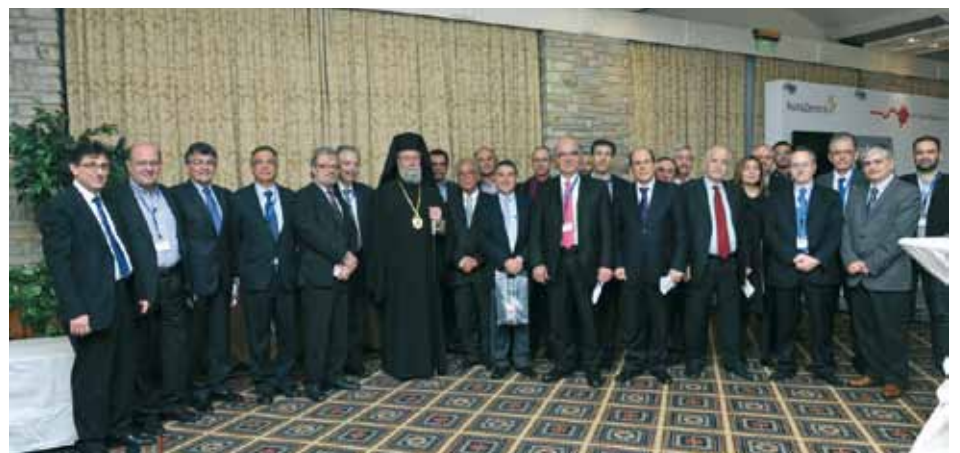
Αντιπρόεδρος: Αντώνης Ιωσήφ Γραμματέας: Παρης Ιακωβίδης

Ομάδα Εργασίας Καρδιοχειρουργικής

Πρόεδρος: Γεώργιος Π. Γεωργίου

Αντιπρόεδρος: Χρυσόστομος Κόκκινος Γραμματέας: Μάριος Τάνος

Φωτογραφίες από το 10^ο Κύπρο - Ελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο που έγινε στην Λευκωσία από 23 -24 Μαρτίου 2013



Πανερωπαϊκά Καρδιολογικά Συνέδρια - 2013
ESC Congresses 2013

EuroPREvent Prevention Organised by the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation	18 - 20 April 2013 <i>Rome - ITALY</i>
ICNC Nuclear Cardiology & Cardiac CT	5 - 8 MAY 2013 <i>Berlin - GERMANY</i>
EuroPCR Intervention The official congress of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions	21 - 24 May 2013 <i>Paris - FRANCE</i>
Heart Failure The annual meeting of the Heart Failure Association	25 - 28 May 2013 <i>Lisbon - PORTUGAL</i>
EHRA EUROPACE Heart Rhythm The official meeting of the European Heart and Rhythm Association	23 - 26 June <i>Athens - GREECE</i>
ESC Congress	31 Aug. - 4 Sept. <i>Amsterdam - The NETHERLANDS</i>
Acute Cardiac Care Organised by the ESC Working Group on Acute Cardiac Care	12 - 14 Oct 2013 <i>Madrid - SPAIN</i>
EUROECHO & other Imaging Modalities The Annual congress of the European Association of Echocardiography	11 - 14 December 2013 <i>Istanbul - TURKEY</i>

Scope and Coverage of the Journal

Cyprus Journal of Cardiovascular Medicine is the official journal of the Cyprus Society of Cardiology and aims to publish high-quality articles on all aspects of cardiovascular medicine. A primary goal is to publish in each issue a number of original articles related to clinical and basic research. Many of these will be accompanied by invited editorial comments.

Peer review process

Original research articles, review papers, editorials, new techniques, case reports, book reviews, and letters to the Editor are invited for publication. All articles submitted to the Cyprus Journal of Cardiovascular Medicine undergo a thorough peer review process utilising a double-blind system involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

Languages

The official language of the journal is English and Greek. For English language submissions British and American spelling and usage are equally acceptable, but whichever form is chosen it must be used consistently throughout the manuscript.

The Editorial Committee retains the right to make grammatical and syntactical changes when these are deemed necessary.

Ethics

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts; published abstracts, however, should not exceed 400 words.) If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of the Cyprus Society of Cardiology and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Society.

Conflict of interest

The authors should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product.

For review articles or editorials, the authors should not have any financial interest in a company or its competitor that makes a product discussed in the article.

Manuscript Guidelines

Types of article

Editorials

The opinions of recognised leaders in cardiology are invited as editorials on a regular basis. Editorial comments on specific articles may also be sought from experts in the relevant field.

Review articles

Review articles include comprehensive contemporary articles, updated information, or articles devoted to innovative new areas of development in cardiovascular diseases, important to the clinical cardiologist. Original Research articles Descriptions of specific clinical and basic research studies in all branches and sub-fields of cardiovascular medicine are welcomed by the Journal.

Case Reports

Presentations and discussion of interesting clinical cardiovascular cases may be submitted as brief reports.

Letters to the Editor

Letters to the Editor should be limited to 500 words. They may include brief scientific reports or responses to articles published in previous issues of the Journal.

Preparation of manuscripts

The Cyprus Journal of Cardiovascular Medicine accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in 2010 (<http://www.icmje.org/>). The manuscript should be double-spaced throughout with wide margins all around. Electronic manuscript formats should be readable by commonly available word processing software (e.g. rich text format [.rtf], Open Document [.odt], Microsoft Word document [.doc]). Do not submit manuscripts saved in portable document format (.pdf) as these cannot easily be edited.

The manuscript should be arranged as follows: Title page, Abstract (Original Research articles and Case Reports only), Text, References, Tables, Figure Legends. Pages should be numbered consecutively, beginning with the title page as number 1.

Abbreviations are permitted, but no more than 5 per manuscript, and they must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined (followed by the abbreviation) in both abstract and main text. Avoid abbreviations that are only used a small number of times. Too many abbreviations

Instructions to Authors

make an article difficult to read, even for a reader who is familiar with the subject matter.

All manuscripts submitted should be accompanied by the authors' disclosure of any financial or personal relationship or other conflict of interest that might influence their participation in the work described. Authors should also make a full statement to the editor about any other submissions or previous reports concerning the same or very similar material that might make the current submission appear to be redundant or the duplicate of a prior publication.

Papers with more than six authors must be accompanied by a letter substantiating the contribution of each author.

Units of measurement

All measurements must be expressed in international units (SI). Unit abbreviations should be separated from numerical values by a space (125 mmHg) but symbols should not (40°C, 25.4%). The decimal separator is the full stop (period). Use a comma as thousands separator only for numbers of five digits or more (i.e. $\geq 10,000$). Use spaces around the plus/minus symbol (12.7 ± 3.5) but not around range indicators (28-30) or equality/inequality symbols ($r=0.56$, $p<0.001$).

Formatting of submissions

Title page

The title page should include the following information: the type of submission; the title of the manuscript; the names of the authors (first name, middle initial and family name) with an indication of the authors' hospital affiliations; the name and address of the institution(s) from which the work originated; a running title up to 50 characters long (including spaces); a list of up to four key words or phrases not appearing in the title, to be used for indexing purposes (MeSH terms should be preferred, as they will facilitate indexing in PubMed/Medline: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>); a mini-abstract for the Table of Contents, summarising the main points of the manuscript in one or two sentences (not required for Editorials, Case Reports, Letters to the Editor, or Cardiac Imaging); the full postal address, with post code, telephone, fax, and email address, of the author responsible for editorial correspondence.

Abstract

(Original Research articles and Case Reports only)

For Original Research articles and Case Reports, an abstract no more than 300 words in length must be included as the second page of the manuscript. For Original Research articles the abstract should consist of four paragraphs: Introduction, Methods, Results and Conclusions. For Case Reports the abstract

should be a single paragraph summarising the main points of interest of the case presented.

Text

Original Research articles should organise the text into the following main sections: Introduction, Methods, Results and Discussion. Subheadings may be used judiciously within any of the latter three sections to aid the reader's comprehension.

The introduction should describe the purpose of the study and its relation to previous work in the field; it should not include extensive review of the literature. Methods should be concise, but sufficiently detailed to permit repetition by other investigators. Procedures used for statistical analysis should be described in a subsection. Results should present positive and relevant negative findings of the study, supported when necessary by reference to tables and figures. Data included in tables should not be repeated in the text unless they warrant particular emphasis. The Discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypothesis and to previous studies.

Case reports should include a brief introduction, followed by Case presentation and Discussion.

Reviews, Editorials, and other types of article should be divided sensibly into sections and subsections according to their subject matter.

Reference citations in the text should be formatted as superscript and placed following any punctuation marks, as in the example at the end of this sentence.^{3,5,8-13,21}

Acknowledgements

Persons who have contributed to the article, but who do not qualify as authors, may be acknowledged at the end of the Text section.

References

References should be typed double-spaced in numerical sequence, starting on a new page after the end of the text. The numbering of references should reflect the order in which they are cited in the text.

If the number of authors exceeds 6, list the first 3 and add et al. See PubMed/Medline for abbreviated titles of journals.

Some specific examples follow. For more detailed information, see the National Library of Medicine's online guide: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>

Journal article

1. Perreas K, Kostopoulou A, Livanis E, Michalis A. A case-matched comparative study of surgical radiofrequency (RF) ablation for patients with persistent or long-standing atrial fibrillation undergoing concomitant heart surgery. *Hellenic J Cardiol.* 2012; 53: 420-425.

Book

2. Hudson R. *Cardiovascular Pathology*. 1st ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd; 1965. 1341 p.

Contribution to book

3. Wenger NK, Abelman WH, Roberts WC. Myocarditis. In: Hurst JW, editor. *The Heart*. 6th ed. New York: McGraw Hill Book Company; 1986. p. 1158-1180.

Internet article

4. Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 [cited 2007 Jan 4]; 145: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Tables

Tables should be arranged one per page and numbered with Arabic numerals in the order in which they are cited in the text. If necessary, decrease the line spacing from double to 1.5 and use smaller characters in order to accommodate a table within a single page. If a table will still not fit within the page, consider splitting it into two or more.

Use single horizontal lines to indicate the start and end of the table and put a single line below the table headings. Do not use other horizontal or vertical lines within the body of the table. For footnotes, use the following symbols, in sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, etc.

Data included in a table should not be repeated in the text except for special emphasis.

Reproduction of tables and figures

Please note that all tables and figures accompanying submitted manuscripts should be the authors' own original work. If any supplementary material has been published before, permission should be obtained from the original publisher before the manuscript is submitted and the relevant documents should be provided. This also applies to previous publications

by the same authors, as the copyright holder is normally the publisher and not the author. The earlier publication should be acknowledged in the figure legend or table title, according to the requirements of the publisher and copyright holder.

It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce previously published material; permission can normally be obtained easily and with no charge through the publisher's website.

Electronic Submissions

The Cyprus Journal of Cardiovascular Medicine accepts electronic manuscript submissions through a special section of the Journal's website:

www.cycardio.com

Submissions of manuscripts written in the Greek language may also be made via the online site, but the forms on the web pages should be completed in English text only.

Before beginning a submission please ensure that the manuscript has been prepared in accordance with the instructions detailed above.

Please note that electronic submission involves either one or two computer files: one containing the manuscript and, where necessary, a second file containing the figures, preferably in a compressed digital format (.jpg, .gif, etc.). Multiple figures may be combined in a compressed archive (e.g. ZIP) or included in a single word processor or slide presentation file (e.g. Word .doc or PowerPoint .ppt).

Authors will be able to track their manuscript's progress through the same website. For technical assistance in using the online site please contact the webmaster (cycardio@topkinisis.com).

Postal Submissions

Two complete sets of the manuscript (including two sets of glossy figures) should be submitted.

Manuscripts to the Cyprus Journal of Cardiovascular Medicine should be sent to the following address:

Cyprus Society of Cardiology, P.O.BOX.27010, 1641 Nicosia-Cyprus.

Tel: +35722713721

e-mail: cycardio@topkinisis.com

