

სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი

ISSN 1512-1291
EISSN1512-1968

კარდიოლოგია
და
შინაბანი მედიცინა
XXI

დიაბნოსტიკის, პრევენციის, მედიკამენტური და
ქირურგიული მკურნალობის, ინტერვენციული თერაპიის,
მოდელირებისა და ახალი ტექნოლოგიების

მიღწევები და პრობლემები

№1-2
(XXXIII-XXXIV)

თბილისი
2011

სარედაქციო კოლეგია

- | | |
|-------------------------------|-----------------------|
| ე. ამოსოვა (უკრაინა) | ა. სეკიგუჩი (იაპონია) |
| ნ. ანგომანალელის (საბერძნეთი) | ბ. ქობულია |
| ჰ. ბლუმი (გერმანია) | ნ. ყიფშიძე |
| ლ. ბოკერია (რუსეთი) | ნ. ყიფშიძე (აშშ) |
| ი. ბორისოვი (რუსეთი) | რ. შაქარიშვილი |
| რ. გაგუა | ი. შვეჩენკო (რუსეთი) |
| დ. გიბსონი (ინგლისი) | ე. ჩაზოვი (რუსეთი) |
| ჟ. დე პოუპი (შვეიცარია) | გ. ჩაფიძე |
| ფ. თოდუა | |

სარედაქციო საბჭო

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| ა. ალადაშვილი | ა. პაპიტაშვილი |
| ბ. ბაქრაძე | ბ. პაჭკორია |
| ზ. ბახუტაშვილი | ა. რევიშვილი (რუსეთი) |
| ნ. გოგოსია | თ. სანიკიძე |
| გ. დიდავა | ც. სენ (თურქეთი) |
| ი. დინდარი (თურქეთი) | გ. სუკოიანი |
| ნ. ემუხვარი | გ. ტაბიძე |
| მ. ვიიგამა (ესტონეთი) | ზ. ფაღავა |
| თ. თავხელიძე | მ. ფირცხალავა |
| დ. თელია | ა. ქისტაური |
| ა. კალოფოუსტისი (საბერძნეთი) | რ. შენგელია |
| ზ. კაკაბაძე | კ. ყიფიანი |
| ს. კაპანაძე | გ. ჩახუნაშვილი |
| მ. კვიციანი | დ. ცისკარიშვილი |
| დ. კორძია | თ. ცერცვაძე |
| თ. ლობჯანიძე | მ. წვერაგა |
| ვ. მუხარგია | ბ. წინამძღვრიშვილი |
| დ. მეტრეველი | ვ. ჭუმბურიძე |
| ჯ. მოზესი (აშშ) | ი. ჯაში |
| ს. ორჯონიკიძე | ნ. ჰუსეინოვი (აზერბაიჯანი) |

მთავარი რედაქტორი:
მთავარი რედაქტორის მოადგილე:
რედაქციის სამდივნო:
მისამართი:
ტელეფონი:
ელ-ფოსტა:
gisc@posta.ge

მ. როგავა
მ. ლუდუშაური
თ. ბოჭორიშვილი, ქ. კაპანაძე
380059; ჩაჩავას 3, თერაპიის ეროვნული ცენტრი
(99532) 516498, (99577) 478707, 469650
mamantirogava@mail.ru, tamrikob@yahoo.com,

ვებ-გვერდი: www.gisc.ge

ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება “ქართულ რეფერატულ ჟურნალსა” და რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის (ВИНИТИ)-ს რეფერატულ ჟურნალში, მასში გამოქვეყნებული სტატიები შედის მედიცინის მონაცემთა ბაზაში და განთავსებულია ინტერნეტში საქართველოს საერთაშორისო კარდიოლოგიის საზოგადოების ვებ-გვერდზე www.gisc.ge, აგრეთვე იგი შეტანილია ქართულ საძიებო საიტებში: www.internet.ge; www.qartuli.com და www.geres.ge.

ჟურნალის ელექტრონული ვერსია eISSN1512-1968 იგზავნება პარიზის საერთაშორისო ISSN-ის ცენტრში. ჟურნალის ტიპოგრაფიული ბეჭდვითი ვერსია ISSN1512-1291 იგზავნება მსოფლიოს 22 ქვეყნის სამედიცინო და ეროვნულ ბიბლიოთეკებში.

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

**ISSN 1512-1291
EISSN1512-1968**

**CARDIOLOGY
AND
INTERNAL MEDICINE
XXI**

**DIAGNOSTIC, PREVENTION, DRUG AND SURGICAL TREATMENT, INTER-
VENTIAL THERAPY, MODELLING AND
MODERN TECHNOLOGIES**

ACHIEVEMENTS AND PROBLEMS

**№1-2
(XXXIII-XXXIV)**

**TBILISI
2011**

EDITORIAL BOARD:

E. Amosova (Ukraine)	D. Gibson (UK)
N. Angomachalelis (Greece)	N. Kipshidze
H. Blum (Germany)	N. Kipshidze (USA)
L. Bokeria (Russia)	B. Kobulia
I. Borisov (Russia)	P. Todua
G. Chapidze	A. Sekiguchi (Japan)
E. Chazov (Russia)	R. Shakarishvili
J. De Paepe (Switzerland)	Ju. Shevchenko (Russia)
R. Gagua	

EDITORIAL COUNCIL:

A. Aladashvili	V. Meunargia
N. Bakradze	J. Moses (USA)
Z. Bakhutashvili	S. Orjonikidze
G. Chakhunashvili	Ch. Pachkoria
V. Chumburidze	Z. Paghava
G. Didava	A. Papitashvili
I. Dindar (Turkey)	M. Pirtskalava
N. Emukhvari	A. Revishvili (Russia)
N. Gogokhia	T. SanikiZe
N. Huseinov (Azerbaijan)	C. Sen (Turkey)
I. Jashi	R. Shengelia
A. Kalofoustis (Greece)	G. Sukoiani
Z. Kakabadze	G. Tabidze
S. Kapanadze	T. Tavkheldze
A. Kistauri	D. Telia
K. Kipiani	D. Tsiskarishvili
M. Kvitashvili	T. Tsertsvadze
D. Kordzaia	B. Tsinamdzghvrishvili
T. Lobzhanidze	M. Tsverava
D. Metreveli	M. Viigama (Estonia)

EDITOR-IN-CHIEF:

EDITOR:

M. Rogava
M. Gudushauri
T. Bochorishvili, K. Kapanadze

ADDRESS:

Chachava St., Tbilisi, Georgia,
380059 NATIONAL CENTER OF THERAPY
(9995 32) 516498, (995 77) 478707, 469650

PHONE:

E-mail:

mamantirogava@mail.ru, tamrikob@yahoo.com, gisc@posta.ge

HOME PAGE:

www.gisc.ge

The Abstracts of the articles included in "Cardiology and Internal Medicine-XXI" will be published in the Georgian Abstract Journal and in the Journal of the Institute of the Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Science (VINITI). Be-si-des, the Abstracts are entered into the Medical Information Database, and could be found in the internet on the web-site of the Georgian International Society of Cardiology www.gisc.ge.

The information about it is also available on the Georgian search sites: www.internet.ge, www.qartuli.com and www.geres.ge. The electronic version of the journal eISSN1512-1968 is sent to the International ISSM Centre in Paris and the published version of it ISSN1512-1291 is delivered to 22 countries around the world.

კლინიკური მედიცინა
ევროპის ნაციონალური საზოგადოების კარდიოვასკულური
ჟურნალები: ალმანახი 2011

A. Timmis, F. Alfonso, G. Ambrosio, H. Ector, P. Kulakowski, FJ. Pinto, P. Vardas

Conflict of Interest Policies and Disclosure Requirements Among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals

*Fernando Alfons, Adam Timmis, Fausto J. Pinto, Giuseppe Ambrosio, Hugo Ector,
Piotr Kulakowski, Panos Vardas*

სტაბილური სტენოკარდიის დიაგნოსტიკური სტრატეგიები

Robert A Henderson, Adam D Timmis***

Almanac 2011: Heart Failure. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Andrew L Clark

Almanac 2011: Acute Coronary Syndromes. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Charles Knight, Adam D Timmis

Almanac 2011: Cardiac Arrhythmias and Pacing. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Reginald Liew

Almanac 2011: Cardiomyopathies. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Perry M Elliott, Saidi A Mohiddin***

სპირონოლაქტონის ეფექტი ხანდაზმულ ავადმყოფთა კლინიკურ გამოსავალზე გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს

ი. ჯაში, ა. ქაჯაია, ნ. თავბერიძე, თ. ტურაშვილი

პრაქტიკული მედიცინა

1. ჯ. ლეუავა

დისმეტაბოლური არტერიული ჰიპერტენზია

2. ნ.ბადრიაშვილი, ნ. შარიქაძე, მ. გიორგობიანი

კისტოფიბროზის პრობლემის აქტუალურობა და პროგნოზი თანამედროვე ეტაპზე

მოდელირება

1. მ.როგავა

გული

ბიოგრაფია

1. ხ. პაჭკორია, ს. ქემოკლიძე, ლ. ძნელაძე, ე. ადამია

„უცნობი“ ნ. პიროგოვი

მილოცვა

ინფორმაცია

განცხადება

Clinical Medicine

National Society Cardiovascular Journals of Europe: Almanac 2011

A. Timmis, F. Alfonso, G. Ambrosio, H. Ector, P. Kulakowski, FJ. Pinto, P. Vardas

Conflict of Interest Policies and Disclosure Requirements Among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals

Fernando Alfons, Adam Timmis, Fausto J. Pinto, Giuseppe Ambrosio, Hugo Ector,

Piotr Kulakowski, Panos Vardas

Almanac 2011: Stable Coronary Artery Disease. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Robert A Henderson, Adam D Timmis***

Almanac 2011: Heart Failure. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Andrew L Clark

Almanac 2011: Acute Coronary Syndromes. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Charles Knight, Adam D Timmis

Almanac 2011: Cardiac Arrhythmias and Pacing. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Reginald Liew

Almanac 2011: Cardiac Arrhythmias and Pacing. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Reginald Liew

**Almanac 2011: Cardiomyopathies. The National Society Journals Present
Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology**

Perry M Elliott, Saidi A Mohiddin***

Practical Medicine

1. J. Ledzhava

Dysmetabolic Arterial Hypertension

2. N.Badriashvili, N.Sharikadze, M.Giorgobiani

The Actuality Of Cystic Fibrosis Problem

Modeling

1. M.Rogava

Heart

Biografies

1. Kh. Pachkoria, S. Kemoklidze, L. Dzneladze, E. Adamia

“Unknown” N. Pirogoff

მიღობვა

Information 119-122

Statement 123

კომპიუტერული ტომოგრაფიული კორონაროგრაფია

ფ. თოდუა, ლ. გზირიშვილი, გ. წიფწივაძე, გ. კაჭახიძე
კლინიკური მედიცინის კვლევითი ინსტიტუტი

მიმოხილვა: კომპიუტერულ ტომოგრაფიული კორონაროგრაფია არის ახლად დანერგილი მეთოდი, რომელიც საშუალებას გვაძლევს კორონარული არტერიების დაავადების დიაგნოსტიკებასა.

ჩვენ გვინდა მიმოვიხილოთ აღნიშნული მეთოდის კლინიკური ღირებულება, ტექნოლოგია და ინტერპრეტაცია. აღნიშნული კვლევა არის კარდიოლოგებისა და რადიოლოგების ინტერესის სფერო. ექიმები რომლებიც ინტერპრეტაციას უკეთებენ კტ კორონაროგრაფიას უნდა ერკვეოდნენ როგორც ამერიკის კარდიოლოგთა ასოციაციის რადიოლოგთა კოლეჯის გაიდლაინებში.

გულის კათეტერიზაციით კორონაროგრაფია არის ოქროს სტანდარტი კორონარული არტერიების დაავადების დიაგნოსტიკისათვის. მას აქვს შესანიშნავი გამოსახულება და აგრეთვე იძლევა ინტერვენციის საშუალებას. მაგრამ ამავდროულად შესაძლოა იყოს სერიოზული გართულებების მიზეზი. სტატისტიკურად ჩატარებული ინვაზიური კორონაროგრაფიებიდან დაახლოებით 30%-ს არ აღენიშნებათ მნიშვნელოვანი შევიწროვება. აქედან გამომდინარე დიდ ინტერესს იწვევს არაინვაზიური მეთოდით შესრულებული კორონაროგრაფია.

ბოლო წლებია, ტექნოლოგიურმა წინსვლამ, კტ კორონაროგრაფია არაინვაზიურად კორონარული არტერიების გამოსახვის წამყვან მეთოდად აქცია.

პათოლოგიურმა შესწავლამ გვიჩვენა ინვაზიური კორონაროგრაფიის მცირე ხარვეზები, რაც გამოიხატება შევიწროვების ხარისხის არაზუსტ შეფასებაში. ეს შესაძლოა გამოწვეული იყოს ფლუროსკოპიის შეზღუდული გამოსახულებით, ორგანოზომილებიანი სურათით და აგრეთვე სანათურის გარეთ ვიზუალიზაციის უუნარობით.

ისტორია: 1895 წელს უილიამ რენტგენმა პირველად აღმოაჩინა ელექტრომაგნიტური რადიაცია, რომელსაც დღეს რენტგენი ეწოდება, კტ გამოგონებულ იქნა 1972, 1991ში მრავალშრიანი კტ, დღეს უკვე არის 512 შრიანი. თუ წარსულის მაგალითებით ვიხელობდვანალებთ კტ-თი კორონაროგრაფიის მომავალი იმედისმომცემია.

ტექნიკა: კტ კორონაროგრაფიის ტექნიკურად სწორედ შესრულებისათვის საჭიროა გათვალისწინებულ იქნას მრავალი ფაქტორი.

რა არის საჭირო იმისათვის რომ მივიღოთ მაღალი ხარისხის გულის კომპიუტერული ტომოგრაფია?

1. დროითი გარჩევა
2. სივრცითი გარჩევადობა

რა არის დროითი გარჩევადობა? დროითი გარჩევადობა არის დროის საზომი ერთეული გამოსახულებაში დროითი გარჩევადობა დამოკიდებულია სკანერის ბრუნვის სიჩქარეზე თანამედროვე ინდუსტრიის პირობებში მერყეობს 0.33-დან 0.5-მდე. ეს არის ის დრო რაც გვჭირდება რომ გული გვქონდეს უმოძრაოდ.

სივრცითი გარჩევადობა – ეს არის სკანერის უნარი გამოსახოს, რაც შეიძლება მცირე ობიექტები ერთმანეთისაგან გამოყოფილი.

სამი განზომილება სპეციალური გარჩევადობისა – სიბრტყითი გარჩევადობა ანუ ერთ ჭრილში გამოსახულების ხარისხი (იგივე x და y გარჩევადობა). Z ღერძის გარჩევადობა ანუ ჭრილების სისქე თანამედროვე ტექნოლოგიის პირობებში მერყეობს 0.35-დან 0.75მმ-მდე.

ეკგ სინქრონიზაცია: სხვადასხვა კტ აპარატს დაახლოებით 6-15 წამი სჭირდება, რათა მოიცვას მთელი გული შესაბამისად კორონარული არტერიების საბოლოო გამოსახულება უნდა იქნეს მიღებული გულის რამოდენიმე შეკუმშიდან. ეკგ რეგულირება გვაძლევს საშუალებას ავიღოთ კონკრეტული ნაწილი ყოველი მომდევნო გულის ციკლიდან რათა მივიღოთ გამოსადეგი გამოსახულება. ეს ნაწილია დიასტოლა, რომლის დროსაც გული ყველაზე ნაკლებად მობილიურია და შესაბამისად არტეფაქტებიც ნაკლები იქნება.

სკანირების შესრულება: არაინვაზიური კორონაროგრაფიის ჩატარების წინ პაციენტებს ესაჭიროებათ გარკვეული მომზადება. პირველ რიგში პაციენტს არ უნდა ჰქონდეს კონტრასტის უკუჩვენება, ამის გარდა არის მთელი რიგი სიტუაციები სადაც გულის კტ არ არის მიზანშეწონილი:

კონტრასტული კომპიუტერული ტომოგრაფიის უკუჩვენებები:

- . თირკმლის უკმარისობა
- . ალერგია კონტრასტზე
- . სიფრთხილე ორსულობის გამო
- . ჰორიზონტალურად წოდის უუნარობა

მნიშვნელოვანი არტეფაქტის მიზეზები გულის გადაღებისას:

- . არარეგულარული გულის შეკუმვა (წინაგულთა ფიბრილაცია, ხშირი ექსტრასისტოლები) და ტაქიკარდია, რაც ბოლო თაობის აპარატებისათვის აღარ ქმნის პრობლემას, მაგალითად როგორცაა TOSHIBA aquilion one.
- . სუნთქვის შეკავების უუნარობა
- . პეისმეიკერის შნური და მეტალის სარქველები

პაციენტს გამოკვლევაში 1 საათით ადრე ეძლევათ 50-100 მგ. მეტოპროლოლი, პულსი უნდა იყოს 65-ზე ნაკლები, თუ ვერ იქნა მიღწეული ვამატებთ ინტრავენურ მეტოპროლოლს, აგრეთვე გამოკვლევაში რამოდენიმე წუთით ადრე ენისქვეშ ვაძლევთ ნიტროგლიცერინს.

კონტრასტირება: კონტრასტი შევვყვს 5 მლ/წმ-ში სიჩქარით 15 წამის განმავლობაში, შემდგომ ფიზიოლოგიური 4 მლ/წმ 10 წამის განმავლობაში

	შეყვანის სიჩქარე მლ/წმ	მოცულობა მლ
კონტრასტი	5	75
ფიზიოლოგიური	4	40

მნიშვნელოვანია სხვადასხვა ტიპის რეკონსტრუქცია ზუსტი ანალიზისათვის.

3D მოცულობითი გამოსახვა.

მრავალგეგმიანი გარდაქმნა (MPR).

მრუდხაზიანი მრავალგეგმიანი გარდაქმნა (Curved MPR).

მაქსიმალური ინტენსივობის პროექცია (MIP).

კლინიკური როლი. რა შესაძლებლობები აქვს 128 შრიან კომპიუტერულ ტომოგრაფიას

1. კორონარული არტერიების დაავადების დიაგნოსტიკა
2. შუნტების შეფასება
3. მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის შეფასება
4. პულმონური ვენების ანატომიის შეფასება
5. ანატომიური ანომალიების გამოვლენა
6. სტრუქტურული დაზიანებების გამოვლენა
7. ფოლაქის დახასიათება
8. კალციუმის გამოთვლა

კორონარული არტერიების დაავადების დიაგნოსტიკა

კტ კორონაროგრაფია უტარდება:

1. პაციენტებს რომლებსაც აქვთ ტკივილი გულმკერდის არეში და აქვთ საშუალო ალბათობით კ.ა.დ. და არაინტერპრეტირებადი ელექტროკარდიოგრამა ან არ შეუძლია დატვირთვა.
2. პაციენტებს რომლებსაც აქვთ ტკივილი გულმკერდის არეში და აქვთ არაინტერპრეტირებადი სტრეს ტესტი.
3. პაციენტებს რომლებსაც აქვთ მწვავე ტკივილი გულმკერდის არეში და აქვთ საშუალო ალბათობით კ.ა.დ. და ნორმალური ელექტროკარდიოგრამა და სერიული ფერმენტები ნორმაში.
4. ახლად აღმოცენებული გულის უკმარისობა რათა ინახოს ეტიოლოგია.
5. შესაძლო კორონარული ანომალიები.

მრავალი კვლევა ჩატარებული კომპიუტერულ ტომოგრაფიული კორონაროგრაფიისა და ინვაზიური კორონაროგრაფიის შესადარებლად. პაციენტების უმრავლესობა იყვნენ მამაკაცები, და აღნიშნებოდა სტაბილური, ქრონიკული ანგინა. თუმცა უკვე იწყება კვლევები მწვავე პაციენტებზეც.

აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული კვლევები დაყრდნობილია იმ არტერიის სეგმენტების ანლიზზე, რომლის ვიზუალიზაციაც ნორმალური ხარისხით ხდებოდა, და ფასდება 50%-ზე მეტი სტენოზის შეფასების შესაძლებლობა.

სხვადასხვა კვლევებით:

სენსიტიურობა 85დან 99%-მდე.

სპეციფიურობა 90დან 97%-მდე.

უარყოფითი ვარაუდობის ღირებულება 83დან 99%-მდე.

დადებითი ვარაუდობის ღირებულება 91დან 97%-მდე.

აღსანიშნავია რომ ყველა ზემოთ აღნიშნული კვლევები ჩატარებულია 16 და 64 შრიან კომპიუტერულ ტომოგრაფებზე.

1. ანატომიური ანომალიების გამოვლენა.
2. შუნტების შეფასება – აღსანიშნავია, რომ ვენური გრაფტების შეფასება ხდება კარგათ, ისინი ზომაში აღემატებიან კორონარებს. შესაბამისად მათი ვიზუალიზაციაც უკეთესია.
3. მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის შეფასება – რადგან მონაცემები იკრიბება გულის ციკლის განმავლობაში, ფილმი გამოსახულება შეიძლება მივიღოთ. რის მიხედვითაც შეგვიძლია შევაფასოთ მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქცია და რეგიონალური კუმშვადობის მოშლა.
4. პულმონარული ვენების ანატომიის შეფასება – კომპიუტერული ტომოგრაფია უფრო ხშირად გამოიყენება ელექტროფიზიოლოგიურ პროცედურებში, განსაკუთრებით წინაგულთა ფიბრილაციის აბლაციის დროს. მარცხენა წინაგულის 3D კომპიუტერული ტომოგრაფიული გამოსახულება შესაძლოა დაედოს ელექტროანატომიურ რუქას, რაც აიოლებს ფილტვის ვენების ლოკალიზებას და ამცირებს ფლუროსკოპიის დროს.

2011 წელს ჩვენ ჩავატარეთ 45 კტ კორონაროგრაფია, აღნიშნული პაციენტები რეკომენდირებულ იყვნენ ინვაზიური კორონაროგრაფიისათვის. 12 პაციენტი კორონარული არტერიების დაავადების გარეშე; 15 პაციენტს აღნიშნებოდა კორონარული ათეროსკლეროზი, მნიშვნელოვანი სტენოზის გარეშე. 18 პაციენტს კორონარული ათეროსკლეროზი, მნიშვნელოვანი სტენოზით.

Computed Tomography Coronarography
F. Todua, G Tsivtsivadze, L Gzirishvili, G Katchakhidze
Research Institute of Clinical Medicine

Multidetector computed tomography coronarography is a promising tool, offering a non-invasive anatomic evaluation of coronary arteries. CT angiography is faster, less expensive and safer than a cardiac catheterization. In 2011 we made 45 ECG gated CT coronarographies, in selected patients for invasive coronarography. 12 patients were without coronary artery disease. 15 patients were with coronary atherosclerosis, without significant stenosis. 18 patients were with coronary atherosclerosis, with significant stenosis. In routine use, MDCT enables one to rule out significant stenosis noninvasively, with high sensitivity.

National Society Cardiovascular Journals of Europe: Almanac 2011

*A. Timmis, F. Alfonso, G. Ambrosio, H. Ector, P. Kulakowski, F.J. Pinto, P. Vardas
on Behalf of the Editors' Network*

The Editors' Network is a task force of the European Society of Cardiology (ESC), representing the 44 National Society Cardiovascular Journals that are published across 37 countries [1]. Among the operational goals enshrined in its mission statement is a commitment to improve the diffusion of scientific knowledge through distribution of common academic material and joint education initiatives [2]. Heart already has a strong education section and its content, approved by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC), is available for free access via the Heart and ESC websites. However, a recent joint publication of the Editors' Network called for educational initiatives to be extended throughout the national cardiology journals of Europe [3], and it is in response to that call that a series of Almanac 2011 papers are appearing more or less simultaneously in many of the Network Journals. Almanac - a late Middle English word derived via medieval Latin from Greek *almenikhiaka* - is defined as an annual calendar containing important dates and statistical information. It provides an approximate description of the new series of papers presenting selected recent research that has driven clinical advances in six major topic areas. The content is educative and clinically relevant and its presentation across the national society cardiovascular journals of Europe represents a milestone in collaborative publishing. Plans for Almanac 2012 are yet more ambitious and pave the way for a new era of joint educational initiatives driven by the Editors' Network of the ESC.

**ევროპის ნაციონალური საზოგადოების კარდიოვასკულური
ჟურნალები: ალმანახი 2011**

*ა. ტიმისი, ფ. ალფონსო, გ. ამბროსია, ჰ. ექტორი,
პ. კულაკოვსკი, ფ.ჯ. პინტო, პ. ვარდასი
რედაქტორთა კლუბის სახელით*

რედაქტორთა კლუბი არის ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების ოპერატიული ჯგუფი, რომელიც აერთიანებს 44 ნაციონალური საზოგადოების კარდიოვასკულურ ჟურნალს, რომელიც იბეჭდება 37 ქვეყანაში [1]; აღნიშნული ორგანიზაციის მიზანია სამეცნიერო ცოდნისა და განათლების დიფუზია აკადემიური მატერიალის გავრცელებითა და გაერთიანებული საგანმანათლებლო ინიციატივებით [2]; “გულს” აქვს მძლავრი საგანმანათლებლო სექცია (დამტკიცებული და მიღებული ევროპის კარდიოლოგიაში აკრედიტაციის კოლეგიის მიერ), რომელიც ხელმისაწვდომია “გული“-სა და ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების ვებ-გვერდებზე; ამჟამინდელმა რედაქტორთა კლუბის გაერთიანებულმა მოწოდებამ საგანმანათლებლო ინიციატივების გავრცელების შესახებ ევროპის კარდიოლოგთა ნაციონალურ ჟურნალებში, შედეგად გამოიღო “ალმანახი 2011“-ის გამოქვეყნება რედაქტორთა კლუბის ბევრ ჟურნალში; ალმანახი – ეს არის ბერძნულიდან წარმოშობილი ინგლისური სიტყვა, რაც ნიშნავს მნიშვნელოვანი თარიღებისა და სტატისტიკური ინფორმაციის შემცველ ყოველწლიურ კალენდარს. იგი მოიცავს მნიშვნელოვან კლინიკურ მიღწევათა ახალ სერიას 6 ძირითად სპეციალობაში; აღნიშნულის შინაარსი არის როგორც საგანმანათლებლო, ისე კლინიკურად მნიშვნელოვანი და მისი წარდგინება ევროპის ნაციონალური საზოგადოების კარდიოვასკულური ჟურნალების მეშვეობით, არის ქვაკუთხედი კოლაბორატორული პუბლიკაციებისა; “ალმანახი-2012“-ის გვეგები კიდევ უფრო ამბიციურია, რომელიც გზას გაუკვალავს ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების რედაქტორთა კლუბის გაერთიანებულ საგანმანათლებლო ინიციატივების ახალ ერას;

References:

1. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Ector H, Vardas P, Kulakowski P, Timmis A; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the 'editors' network'. Eur Heart J. 2010;31:26-8.
2. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología, Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Van der Wall EE, Kondili A, Nibouche D, Adamyan K, Huber K, Ector H, Masic I, Tarnovska R, Ivanusa M, Staněk V, Videbaek J, Hamed M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Cohen A, Rogava M, Böhm M, Fleck E, Heusch G, Klawki R, Vardas P, Stefanadis C, Tenczer J, Chiariello M, Elias J, Benjelloun H, Rødevand O, Kułakowski P, Apetrei E, Lusov VA, Oganov RG, Obradovic V, Kamensky G, Kenda MF, Höglund C, Lüscher TF, Lerch R, Jokhadar M, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Timmis A. European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the "editors' club". Rev Esp Cardiol 2008;61:644-50.
3. Mills P, Timmis A, Huber K, Ector H, Lancellotti P, Masic I, Ivanusa M, Antoniadis L, Aschermann M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Vardas P, Stefanadis C, Chiarello M, Bolognese L, Ambrosio G, van der Wall EE, Kułakowski P, Pinto FJ, Apetrei E, Oganov RG, Kamensky G, Lüscher TF, Lerch R, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Tajer CD, Lau CP, Márquez M, Krittayaphong R, Arai K, Alfonso F. The role of European national journals in education. Heart. 2009;95:e3.

Conflict of Interest Policies and Disclosure Requirements Among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals

*Fernando Alfons, Adam Timmis, Fausto J. Pinto, Giuseppe Ambrosio, Hugo Ector, Piotr Kulakowski, Panos Vardas
on behalf of the Editors' Network European Society of Cardiology Task Force*

Affiliations:

1Chairmen Editors Network; 2Editor-in-Chief, Heart; 3Editor-in-Chief, Revista Portuguesa de Cardiologia; 4Nucleus Member Editors Network; 5Editor-in-Chief, Acta Cardiologica; 6Editor-in-Chief, Kardiologia Polska; 7Editor-in-Chief, Hellenic Journal of Cardiology.

Loizos Antoniadis MD1, Mansoor Ahmad MD2, Eduard Apetrei MD3, Kaduo Arai MD4, Jean-Yves Artigou MD5, Michael Aschermann MD6, Michael Böhm MD7, Leonardo Bolognese MD8, Raffaele Bugiardini MD9, Ariel Cohen MD10, Istvan Edes MD11, Joseph Elias MD12, Javier Galeano MD13, Eduardo Guarda MD14, Habib Haouala MD15, Magda Heras MD16, Christer Höglund MD17, Kurt Huber MD18, Ivan Hulin MD19, Mario Ivanusa MD20, Rungroj Krittayaphong MD21, Chi-Tai Kuo MD22, Chu-Pak Lau MD23, Victor A. Lyusov MD24, Germanas Marinskis MD25, Manlio Márquez MD26, Izet Masic MD27, Luiz Felipe Pinho Moreira MD28, Alexander Mrochek MD29, Rafael G. Oganov MD30,31, Dimitar Raev MD32, Mamanti Rogava MD33, Olaf Rødevand MD34, Vedat Sansoy MD35, Hiroaki Shimokawa MD36, Valentin A. Shumakov MD37, Carlos Daniel Tajer MD38, Ernst E. van der Wall MD39, Christodoulos Stefanadis MD40, Jørgen Videbæk MD41, Thomas F. Lüscher MD42.

Affiliations:

1Editor-in-Chief, Cyprus Heart Journal; 2Editor-in-Chief, Pakistan Heart Journal; 3Editor-in-Chief, Revista Română de Cardiologie; 4Editor-in-Chief, Avances Cardiológicos; 5Editor-in-Chief, Archives des maladies du cœur et des vaisseaux Pratique ; 6Editor-in-Chief, Cor et Vasa; 7Editor-in-Chief, Clinical Research in Cardiology ; 8Editor-in-Chief, Giornale Italiano Di Cardiologia; 9Editor-in-Chief, Journal of Cardiovascular Medicine; 10Editor-in-Chief, Archives of Cardiovascular Diseases; 11Editor-in-Chief, Cardiologia Hungarica; 12Editor-in-Chief, Heart News; 13Editor-in-Chief, Journal of the Paraguayan Society of Cardiology; 14Editor-in-Chief, Revista Chilena de Cardiologia; 15Editor-in-Chief, Cardiologie

Tunisienne; 16Editor-in-Chief, Revista Española de Cardiología; 17Editor-in-Chief, Svensk Cardiologi; 18Editor-in-Chief, Journal für Kardiologie; 19Editor-in-Chief, Cardiology Letters/Kardiología; 20Editor-in-Chief, Kardio List; 21Editor-in-Chief, Thai Heart Journal; 22Editor-in-Chief, Acta Cardiologica Sinica; 23Editor-in-Chief, Journal of the Hong Kong College of Cardiology; 24Editor-in-Chief, Russian Cardiology Journal; 25Editor-in-Chief, Seminars in Cardiovascular Medicine; 26Editor-in-Chief, Archivos de Cardiología de México; 27Editor-in-Chief, Medical Archives; 28Editor-in-Chief, Brazilian Cardiology Archives; 29Editor-in-Chief, Cardiology in Belarus; 30Editor-in-Chief, Cardiovascular Therapy and Prevention; 31Editor-in-Chief, Rational Pharmacotherapy in Cardiology; 32Editor-in-Chief, Bulgarian Cardiology; 33Editor-in-Chief, Cardiology and Internal Medicine XXI; 34Editor-in-Chief, Hjerteforum; 35Editor-in-Chief, Archives of the Turkish Society of Cardiology; 36Editor-in-Chief, Circulation Journal; 37Editor-in-Chief, Ukrainian Journal of Cardiology; 38Editor-in-Chief, Revista Argentina de Cardiología; 39Editor-in-Chief, Netherlands Heart Journal; 40Editors-in-Chief, Hellenic Journal of Cardiology; 41Editor-in-Chief, Cardiologisk Forum; 42Editor-in-Chief, Kardiovaskuläre Medizin.

***Address for correspondence:**

Fernando Alfonso MD, PhD, FESC. Interventional Cardiology. Cardiovascular Institute. Clínico San Carlos University Hospital. Plaza de Cristo Rey. Ciudad Universitaria. Madrid. Spain.

ABSTRACT: Disclosure of potential conflict of interests (COI) is used by biomedical journals to guarantee credibility and transparency of the scientific process. COI disclosure, however, is not systematically nor consistently addressed by journals. Recent joint editorial efforts paved the way towards the implementation of uniform vehicles for COI disclosure. This paper provides a comprehensive editorial perspective on classical COI-related issues. Novel insights on current COI policies and practices among European National Society Cardiovascular Journals, as derived from a cross-sectional survey using a standardized questionnaire, are discussed.

Key Words: Conflict of interest. Disclosure. Editorial ethics. Journals.

Introduction: The scientific process relies on trust and credibility [1-5]. The scientific community demands high ethical standards to conduct biomedical research and to publish scientific contents [1-5]. During the last decade, disclosure of conflicts of interest (COI), (also called competing loyalties, competing interests or dual commitments), has been considered as a key element to guarantee the credibility of the scientific process [6-10]. Biases in design, analysis and interpretation of studies may arise when authors or sponsors have vested interests [6-10]. Therefore, COI should be made clear to the readers to facilitate their own judgment and interpretation of their relevance and potential implications. Authors are responsible to fully disclose potential COI [6-10]. Failure to disclose COI has shaken the confidence of the public, health professionals and scientists in the peer-reviewed medical literature (6-10).

According to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) COI exist when an author (or the author's institution), reviewer or Editor have financial or personal relationships that inappropriately influence (bias) his or her actions [1,11,12]. The potential for COI exists regardless of whether the individual believes that the relationships affect his or her scientific judgment. Aside from financial relationships, COI may emerge from personal relationships, academic competition and intellectual passion. To prevent ambiguity, authors should be explicitly asked to state whether COI exist or do not exist. Editors should publish this information if they believe it is important in judging the manuscript [1,11,12].

Classically, biomedical journals have followed standard practices to ensure COI disclosure. Further efforts to improve transparency and protect the integrity of research, including specific recommendations and guidelines to disclose COI, have been recently proposed by many organizations [1-10]. However, ensuring adequate reporting of all sources of financial support is becoming increasingly challenging for the Editors as a result of the growing complexity of funding mechanisms. Furthermore, journals have different policies regarding COI disclosure and this can cause confusion as the same author may report different information in different journals which, in turn, might jeopardize the confidence of the readers [11,12]. To address these problems, the ICMJE proposed the use of a common vehicle to report COI and, in October 2009, launched an electronic "uniform" format for COI disclosure [11,12].

The Editors' Network of the European Society of Cardiology (ESC) is committed to promote the dissemination and implementation of high quality editorial standards among ESC National Societies Cardiovascular Journals (NSCJ) [13-16]. This report addresses the issue of COI from a global and didactic perspective and provides novel insights on current policies and practices among ESC NSCJ.

COI Questionnaire and Survey: To determine the status of COI and disclosure requirements among ESC NSCJ a web-based, comprehensive, structured and standardized questionnaire was specifically devised. The questionnaire was exhaustive and addressed all relevant editorial topics related to COI. Previous publications on COI (from year 2005 to 2010) were retrieved from PubMed (Medline search terms: “conflict of interest”, “competing interest” and “disclosure”) and carefully reviewed to identify relevant issues regarding COI. Items included in the questionnaire were eventually determined following an internal discussion among the Nucleus Members of the Editors’ Network. For the sake of simplicity some related items and confusing or redundant topics were subsequently removed from the final questionnaire. Eventually, a total of 45 different items were included in the survey. Questions were grouped into 3 main areas of interest: 1) authors 2) reviewers and 3) Editors. Furthermore, additional feedback about the interest generated by the ICMJE “uniform” COI disclosure initiative was also explicitly requested. Spaces for free text comments were made available for each main area of interest.

In June 2010 the web-based survey was sent from the ESC Heart House to all Editors-in Chief of the ESC NCVJ and, in a second wave (July 2010), to the ESC affiliated societies. A specific claim was made for the Editor-in-chief in person to fulfill the survey. The invitation suggested that a meeting between the Editor-in-Chief, associated editors and corresponding Journal staff should be organized, to discuss the results of the requested information, before returning the questionnaire. An URL link to the web-based survey was provided in the invitation letter to allow Editors to enter directly to the survey. When no answer was obtained the corresponding National Society was contacted directly. Conventional mailing was also used as required. Up to 5 separate requests were sent along the year and thereafter missing Journals were classified as non responders.

The final electronic records were carefully analyzed by ESC personnel at the Heart House and by the Nucleus Members of the ESC Editors’ Network. Attention was paid to detect missing data, major inconsistencies or errors. Additional clarifications were requested back to the corresponding Editors as needed. Data are presented as global results and anonymized for individual journals.

COI Survey Results: A total of 45 Journal answered the survey. Of these 35 belong to the ESC NSCJ and 10 to journals of affiliated societies. This represents a response of 83% (35/42) for NSCJ and 53% (10/19) for affiliated societies. ESC NSCJ are highly heterogeneous in objectives, format and in scientific content (13). Accordingly, some Editors declined to answer the survey because they felt that COI policies do not apply to their journals (lack of original articles, small bulletins, contents with just social news, etc) (data not shown).

Table 1 summarizes main data regarding authors’ COI. Less than half of the journals had a specific policy on author COI. In most cases, emphasis was only made on financial COI and in COI directly related to the submitted work. Few journals provided definitions or examples of COI. In nearly all cases where COI were requested this policy affected to all kind or submitted articles. Written attestation by the authors was widely requested. However, specific procedures to verify the accuracy of authors' COI disclosure were rarely implemented although, in especial circumstances, most Editors eventually contact authors to clarify COI related issues. Policies to deal with authors that fail to disclose COI were seldom present. In most journals the Editors decided when authors’ COI should be published but, in some Journals, this information was systematically published (Table 1).

TABLE 1: Journals Policies on Authors’ Conflict of Interests:

- 1) The journal has a specific policy on Authors’ COI: 20/45 (44%)
If Yes:
 - a. Described in the instruction for authors: 19/20
 - b. Described in dedicated forms required for manuscript submission: 12/19
- 2) The journal provides definition of different types of COI: 6/45 (13%)
- 3) The journal provides examples of different COI: 5/45 (11%)
- 4) COI are detailed by items and specified according to journal’s definition: 9/45 (20%)
If Yes:
 - a. Financial COI are specifically considered: 8/9
 - b. Non-financial COI are specifically considered: 2/9
- 5) Editors recommend an “*inclusive*” policy where all potential COI (even those minor and vaguely related) should be disclosed: 13 /44 (29%)
- 6) Editors favor a “*restrictive*” policy where only potential COI that are relevant and directly related to the submitted work, should be disclosed: 19/42 (45%)

- 7) Resources from third-parties received via the authors' institution are considered: 8/42 (19%)
- 8) Financial relationships involving family members are specified: 4/44 (9%)
- 9) COI are just disclosed as free text directly by the authors: 29/40 (73%)
- 10) Authors must submit a written attestation of potential COI: 18/44 (41%) If Yes:
 - a. Signature is required only from the corresponding/responsible author: 10/18
 - b. Every single author should sign the form: 6/18
- 11) Authors' COI disclosures apply to "all" submitted articles: 23/44 (52%)
- 12) Specific procedures are followed to verify that authors' COI disclosures are accurate: 6/44 (14%)
- 13) Under specific circumstances efforts are made to contact authors due to concerns about disclosed or undisclosed COI (e.g., complains by reviewers/readers): 27/41 (66%)
- 14) Specific policies to deal with authors who fail to disclose COI of published papers: 11/45 (24%)
- 15) Specific policies to "restrict" author publication of articles with a stated COI: 10/44 (23%)
- 16) The journal "publishes" all the authors' COI disclosures in all submissions: 13/40 (33%)
- 17) The Editors decide, on an individual basis, when authors' COI should be "published": 23/43 (53%)
- 18) If authors' COI are not published, the information is made available upon request: 21/45 (47%)

Data from the 45 journals answering the questionnaire (number of journals answering each question is presented). COI = Conflict of interests

Table 2 discloses data related to reviewers' COI. Only one-fourth of the Journals had specific policies for reviewers' COI. In more than half of the journals reviewers were asked to decline the invitation to review if potential COI existed. However, recusal of reviewers due to potential COI was very rare.

TABLE 2: Journals Policies on Peer-Reviewers' Conflict of Interests:

- 1) The journal has a specific policy on reviewers' COI: 11/43 (25%)
- 2) Reviewers are required to explicitly state whether they have potential COI: 10/43 (23%)
- 3) Reviewers must submit a written attestation of potential COI: 7/43 (16%)
- 4) Frequency of request to disclose potential COI: only first invitation (7); always (10); yearly (5).
- 5) Specific procedures are followed to verify that peer-reviewers' COI disclosures are accurate: 5/44 (11%)
- 6) Reviewers are suggested to "decline" the invitation if potential COI exists: 21/39 (54%)
- 7) There is a policy for "recusal" of reviewers with a declared COI: 6/42 (14%)
- 8) Peer-reviewers' COI are always published: 1/44 (2%)
- 9) Editors decide, on an individual basis, when reviewers' COI should be published: 20/44 (45%)
- 10) If reviewers' COI are not published, the information is made available upon request: 15/45 (33%)

COI = Conflict of Interests

Table 3 displays the status of Editors' COI among the corresponding Journals. In most cases specific policies on this regard were not implemented. Furthermore, very few Journals had specific policies for delegating handling decisions to other Editors or to invited guest Editors. Only one-third of the Editors were familiar with the new 'Uniform Disclosure Form' ICMJE initiative when they received the survey invitation (**Table 4**).

TABLE 3: Journals Policies on Editors' Conflict of Interests:

- 1) The journal has a specific policy on Editors' COI: 8/45 (18%)
- 2) Editors must submit a written attestation on potential COI: 6/8
- 4) Frequency to disclose potential COI: only when appointed (5); yearly (1).
- 5) Specific procedures are followed to verify that peer-reviewers' COI disclosures are accurate: 3/8
- 6) There is a policy for "recusal" of Editors with a declared COI: 3/8

- 7) There is a policy for “delegating” handling decision to other (invited) Editors: 4/7
 8) Editors’ COI are always published: 2/7
 9) If Editors’ COI are not published, the information is made available upon request: 5/7

COI = Conflict of Interests

However, 90% of the Editors considered the ICMJE COI proposal of potential value to their particular journals and, in fact, most of them declared that they were willing to implement it within a relatively short period of time (**Table 4**).

TABLE 4: Feed-back on the ICJME “Uniform Disclosure Form” initiative:

- 1) Editor was familiar with the ICMJE initiative “before” receiving the survey: 15/43 (35%)
- 2) The initiative was considered of value the “*particular*” journal: 38/42 (90%)
- 3) Editors willing to implement the initiative within 3 years: 31/45 (69%)
- 4) Main perceived advantages of the initiative (top 5):
 - a. Provides a common “uniform” platform for all journals (42/45)
 - b. All relevant information regarding COI is nicely presented and explained (18/45)
 - c. Allows easy update of the requested information (12/45)
 - d. Facilitates sequential submissions (if the paper is rejected by a Journal) (11)
 - e. Allows archiving of the requested information (10)
- 5) Main perceived disadvantages of the initiative (top 5):
 - a. Increases the complexity of the submission process (29)
 - b. Publishing in the journal all potential COI of every author is not feasible (17)
 - c. Verification of the disclosed/undisclosed COI remains impossible (17)
 - d. Increases editorial bureaucracy (15)
 - e. Too detailed and exhaustive (14)
 - f. The meaning of some potential COI (travel grants to meetings etc) might be perceived differently from American vs European authors/journals/readers (14)

ICMJE = International Committee Medical Journals Editors. COI = Conflict of Interests

DISCUSSION: Industry Sponsored studies: Friend or Foe?

Research is becoming progressively complex and quality standards increasingly demanding [17-24]. As a result, conducting clinical studies is becoming increasingly expensive and the role of sponsors to ensure the viability of research projects is becoming critical. However, funding from different sources may directly affect investigators and COI may inappropriately influence their actions or judgment [17-24]. Subtle biases in design and interpretation may arise when a sponsor stands to gain from the report [17].

Currently, pharmaceutical and technological companies are responsible for most important advancements in medical knowledge [17-24]. Patients, physicians and the society as a whole benefit from this unique effort and should be very grateful for the research commitment by the industry. Nowadays, more than 75% of all clinical trials are funded by drug companies [25,26]. Likewise, the bulk of research has moved from academic centers to direct contracts between sponsors and private organizations for research by contract [27,28]. For-profit, contract research organizations, currently consume more than 60% of research funding from the industry [25-28]. This may be in part a result of their ability to complete trials more rapidly than academic institutions [8,25]. This phenomenon explains the gradual loss of the academic establishment’s influence in the “*research agenda*” [25-29]. Although the most cited articles continue to be generated by authors with academic affiliations, the number of trials financed exclusively by industry has increased exponentially [30].

This paradigm shift has major consequences [25-29]. Firstly, many scientifically relevant issues are increasingly less likely to be investigated (orphan studies). Secondly, many studies [8,31,32] suggest that, in comparison with non-sponsored research, sponsored trials are published less frequently, raising the

concern of publication bias [29]. Although the industry has been blamed for preferential publication of studies with positive outcomes this problem also affects to government-funded research [8,31-35]. To diminish the effect of publication bias trials must be registered in publicly accessible repositories [29]. Industry-supported research has been also associated with multiple-reporting of studies with positive outcomes [8,36]. This practice might affect results of subsequent reviews, meta-analysis and even clinical practice guidelines. Alternatively, industry sponsorship has been associated with publication delays or restrictions [8].

Finally, industry-sponsored trials have a three to four-fold greater probability of obtaining favorable results than their non-sponsored counterparts [8,31-33,37,38]. Interestingly, all these differences do not appear to be related to inferior methodology in industry-financed trials. Bekelman et al [8] performed a systematic review of 1,140 original studies demonstrating a statistically significant association between industry sponsorship and pro-industry conclusions. The study revealed that financial relationships among industry, scientific investigators and academic institutions were widespread and that COI arising from these ties might significantly influence biomedical research. It was considered possible, however, that given limited resources, industry became selective enough to only fund potentially “*wining therapies*” [8]. More recently, in a provocative study that included 324 cardiovascular trials published in the 3 medical journals with the highest impact factors, Ritker et al [39] analyzed the probability of positive results according to the source of finance. Industry-financed trials more frequently obtained results favorable to the drug or device than those financed by not-for-profit organizations. This was particularly evident in trials using surrogate endpoints [39].

Previous Editorial Surveys on COI: In 1997 Krinsky and Rothenberg found that only 16% of journals across all scientific disciplines had COI policies [40]. In addition, even when editorial policies existed they frequently were not readily available for submitting authors [41]. However, a substantial increase in the prevalence of COI disclosure occurred overtime. Initially, most journals only required authors to disclose potential COI. Subsequently, journals encouraged authors to sign COI disclosure statements. If signed statements are not obtain from all authors it remains possible that only the first author would have reviewed the COI policy of the journal leading to systematic underreporting [6]. Interestingly, some journals that theoretically adhere to ICMJE recommendations do not have clear COI policies when critically analyzed [6]. However, the highest impact factor journals are more likely to have published COI policies [6,41].

To better characterize COI policies, in 2006, Cooper et al [7] performed a cross-sectional web-based survey of a convenience sample of 135 peer-reviewed biomedical journals Editors. The survey included questions about the presence of specific policies for authors, peer-reviewers, and Editors, specific restrictions based on COI, and the public availability of these disclosures. Ninety-three percent of journals reported having an author COI policy but only 82% of these required a written attestation. While 77% reported collecting COI information on all author submissions only 57% published all author disclosures. Eleven percent of journals reported that they restrict author submissions based on COI. A minority of journals reported having a specific policy on reviewers’ COI (46%) or Editors’ COI (40%); among these, 25% and 31% of journals state that they require recusal of peer-reviewers and Editors if they report a COI. Only 3% of respondents published COI disclosures of peer-reviewers and 12% published Editor COI disclosures, while 11% and 24%, respectively, reported that this information was available upon request. In this survey estimates were directly provided by the corresponding Editors but no information was accrued directly from the actual publications [7].

Other studies have been more critical and have analyzed the information available directly from the journals yielding a different perspective. Interestingly, some of these studies focused on COI disclosures in Cardiology. Weinfurt et al [42] searched PubMed for English-language articles published in 2006 that provided evidence or guidance regarding the use of coronary artery stents. As a premise, it was considered reasonable to expect that authors’ COI were disclosed in similar ways in articles on the same topic published around the same time. A total of 746 articles with 2,985 authors published in 135 journals, were analyzed. Articles were examined to determine whether authors’ financial interests were consistently reported. Eighty-three percent of the articles did not contain disclosure statements for any author, 72% did not identify any founding source and only 6% of authors had an article with a disclosure statement. Besides, author disclosure statements significantly varied from article to article. Notably, articles published in journals that endorsed the ICMJE guidelines were more likely to have disclosure statements for all authors. Likewise, articles in which all authors had disclosure statements were more likely to appear

in journals with higher impact factors (median impact factor 11.6 vs 3.1). These investigators concluded that in the rare instances when financial interests were disclosed, they were not disclosed consistently, suggesting that there are problems with transparency in the cardiac literature with potential implications for patient care. Data suggested that the observed inconsistencies were a result of both journals' policies and authors' behavior [42]. In this regard, many would argue that an inconsistent system of disclosure is more harmful than no disclosure at all.

More recently, Blum et al [6] analyzed COI policies of the top 10% of medical journals according to their impact factor. Instructions to authors and manuscript submission documents were electronically searched for phrases related to COI using a standardized form. A total of 262 journals were analyzed. Of these, 85% requested COI disclosure in the instruction to authors and an additional 4% in other submission documents. Links to specific policies on COI were found within the instruction for authors in only 25% of journals. Although 77% of journals provided definitions on COI, signed disclosure statements were required by only 54% of journals. Travel grants disclosure was requested by 12% of journals. Interestingly, journal category influenced COI disclosure requirements. This request was higher for internal medicine journals than for specialty journals, for journals in the top quartile according to impact factor and for journals endorsing the ICMJE guidelines [6].

Our data on ESC NSCJ COI policies and disclosure requirements suggest that this topic remains controversial and is not uniformly addressed by journals. We relied on self-report of journal Editors. However, given the anonymous nature of our survey, we do not believe there is any reason to question the accuracy of their reports.

ICMJE Uniform Disclosure Initiative: In October 2009 the ICMJE proposed an electronic “uniform” format for COI disclosure (11). Four main areas were addressed: authors' associations with entities that supported the submitted manuscript (indefinite time frame), associations with commercial entities with potential interest in the general area of the manuscript (time frame 36 months), financial association of their spouse and children and, finally, non-financial associations potentially relevant to the submitted manuscript. Each author should disclose resources received directly, or via the corresponding institution, that were used to complete the investigation. Besides, all sources of revenues relevant to the submitted work paid by any third party prior to the submission and any relevant long-term relationship, even if ended, should be disclosed. Financial revenues should be described regardless of the amount of compensation. A guide for authors and a completed sample was provided in PDF format. The reporting form was made available at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf to be downloaded, completed and sent to the journal (11). The form can be saved and used again -adding updated information- for a new manuscript. Each author should submit a separate form and is responsible for the accuracy and completeness of the submitted information [11].

The ICMJE allowed a period of beta-testing until April 2010 when submission of suggestions was encouraged [12]. As a result of the feedback comments the form was subsequently modified. Concerns raised were technical and ethical regarding inquiring about nonfinancial associations. Accordingly, clarity was enhanced for nonnative English speakers (including a glossary of terms). Besides, due to the difficulties detected in defining nonfinancial COI this section was also modified to be less intrusive (currently presented as an open query) while keeping its locus. Finally, specific queries about COI in family members were removed from the updated form [12].

The idea behind this initiative was to facilitate and standardize uniform disclosure of COI and to make the process easier for authors and less confusing to readers. This uniform “universal” vehicle allows authors to save the electronic forms that can be updated as needed and eliminates the need of reformat disclosure information for each new submission. Finally, this will eliminate apparent inconsistencies in the report of COI as a result of different journal policies [11,12].

Additional Editorial Perspectives Regarding COI: Concerns regarding COI are not new. In his play “*Le Malade Imaginaire*” Moliere satirized the relationship between the doctor and the druggist as they exploited the hypochondriac Argan for their own economic benefit [21]. Biomedical journals are particularly vulnerable to COI-related problems. As Richard Smith, the former Editor-in-chief of the British Medical Journal, stated “*the quality of the journal will bless the quality of the drug*” [43]. Therefore, it is easy to understand the extra-scrutiny of industry-sponsored research by reviewers and Editors [33]. Some Editors require that authors of industry-associated research need to have their data analysis confirmed by a different source and other even ask for the raw data to be analyzed by an independent academic statistician [20,33]. Some Editors select not to commission review or editorial

articles from authors with potential COI as these may blur objectivity [19,44-45]. These pieces rely especially on interpretation and objectivity. However, assessing the importance of COI in opinion articles may be challenging. The dilemma is obvious: those authors with the greatest expertise are usually the individuals with clearer potential COI [44]. Last, but not least, Editors should also avoid the existence of marketing masquerading as education in their journals. Of note, industry support accounts for most of the funding of accredited continuing medical education (CME) programs [19]. Some suggest that CME has become an insidious vehicle for the aggressive promotion of drugs and medical devices (even with off label indications). Others consider CME a marketing machine and a lucrative process -with concealed payments to doctors- that undermines the independence of medical societies [19,46].

Sometimes medical literature is produced in obscure ways. Professional writers, hired by the industry, may act as “*ghostwriters*” to produce papers which credibility will be subsequently increased by inviting academic physicians to act as a “*guest author*” [33]. Unfortunately, these guest authors rarely made significant contributions to the design, analysis and data interpretation [33]. Conversely, many deserving industry scientists may be removed from the byline directly by the sponsors. Affiliation with a drug-company should not be viewed as evidence of wrongdoing because, as previously emphasized, most relevant medical discoveries are indeed generated by the pharmaceutical industry.

Journals typically use two main weapons to address COI: disclosure and exclusion [44]. However, as discussed, policies regarding COI widely vary among Editors. Disclosure should not be considered as a panacea to deal with COI but, from an editorial perspective, casting sunshine on the relationship between physicians and pharmaceutical companies represents the best way to untie this Gordian knot [44]. Editors should decide whether to publish the information disclosed by authors about potential COI. Editors have the “*discretion*” to decide if the potential COI is important enough to be revealed [6]. However, it is unclear how editors decide whether to publish disclosures. Moreover, the extent to which such “*secret disclosure*” may impact the integrity of the journal or the published work remains unknown [7]. Some journals systematically disclose all reported potential COI [6]. However, this strategy consumes major editorial resources and has been blamed to introduce undue prejudices in the judgment of manuscripts by readers and to taint the full content of the article. The value of an exhaustive systematic disclosure of all potential COI remains highly controversial. This practice does not guarantee that the readers will be able to determine whether COI are meaningful or not. Indeed, this practice may be misleading because bias may be perceived where actually it is not present and overlooked when it is relevant. Although COI do not implicate the occurrence of any improper behavior a McCarthyesque reaction to the term would wrongly support the presumption of guilty until proven innocent [23,33,47]. Currently the pendulum is swinging towards increased oversight, but responsible Editors should ensure that their readers enjoy the sweet spot in the middle, at least for some time.

Editors are very busy and cannot conduct a forensic check on every submitted trial. Our survey is consistent with prior reports [7] suggesting that almost no journal has a formal policy of “*verification*” of COI disclosures [7]. Editors are not policemen but, at the same time, it becomes clear that some actions are expected when misconduct is detected. Many times Editors behave as a “*toothless watchdog*” regarding COI. Alternatively, other Editors suggest that allegation of underreported COI should be rigorously investigated [9]. However, Editors do not have the resources required to conduct a full investigation to clarify elusive and multifaceted COI-related issues. Eventually, in most cases their final role is just to raise the issue to the corresponding dean. Notably, formal “*corrections*” regarding COI are rarely published.

All authors of this review support the importance of disclosing potential COI when a scientific paper is submitted for consideration to any ESC NSCJ. Moreover, when in doubt it is better to err on the side of over-disclosure and let the Editors make the decision. The ICMJE uniform disclosure initiative represents a milestone in this regard and paves the way to ensure further transparency in biomedical publishing [11,12]. Therefore, we encourage ESC NSCJ to progressively adapt their policies in order to be able to adhere to this editorial proposal. However, in this journey, some potential caveats should be carefully addressed. First, exhaustive disclosure of multiple, minor, and vaguely related potential COI may actually “*dilute*” the relevance of real major COI that most readers will be interested to know. Second, some relevant Institutional’s COI are not openly disclosed to all corresponding researchers and, accordingly, these may be impossible to be declared. Third, many major journals frequently allow senior international opinion leaders with clear (definitive and well know) COI to systematically declare the absence of COI in their papers. Young scientists may perceive this as confusing and disturbing while

others will regard this inconsistency as evidence that the whole process is completely hypocritical. Finally, classical major socio-cultural differences among countries should be also taken into account. Most European physicians (including most Editors in the byline of this article) frequently receive occasional travel grants by diverse pharmaceutical companies to attend medical society meetings and, up to now, these have not been systematically disclosed as potential COI. Issues, however, are quite different at the other side of the Atlantic where such practices have been considered inadequate or even misconduct for a number of years. In North America, direct support (including travel) of CME programs by industry is prohibited while this practice is considered as acceptable in most European countries [19]. NSCJ Editors should be alert to properly address these vexing problems in their respective Journals in line with local policies and practices [48]. Progressive steps should be taken to ensure a systematic approach to properly address COI-related editorial issues. However, common sense and reason should prevail in order to achieve a balanced combination of pragmatism and utopia.

Final remarks: Consumers of medical scholarship expect a reliable system of disclosure in which journals and authors make disclosures appropriately and consistently. There is a stigma surrounding the reporting of COI that should be progressively overcome. The ESC has recently defined a general policy regarding COI [49]. This review provides another framework to better understand COI from an editorial perspective. The present survey on ESC NSCJ COI policies and disclosure requirements confirms that this topic is currently poorly -and not uniformly- addressed by journals. Further actions are required to increase awareness of the importance of COI disclosure and to promote policies aimed to enhance transparency in biomedical research.

ინტერესთა კონფლიქტის მნიშვნელობა ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების ნაციონალურ კარდიოვასკულურ ჟურნალებში

*ფ. ალფონსო, ა. ტიმისი, ფ.ჯ. პინტო, ჯ. ამბროსიო, პ. ექტორი,
პ. კულაკოვსკი, პ. ვარდასი*

რედაქტორთა კლუბის სახელით ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოება

ინტერესთა პოტენციური კონფლიქტის (COI) გამჭვირვალობა (გამოაშკარავება) გამოიყენება ბიოსამედიცინო ჟურნალების მიერ სამეცნიერო პროცესის დამაჯერებლობისა და სარწმუნოებისათვის; თუმცა მას ჟურნალები სისტემატურად არ მიმართავენ; COI გამჭვირვალობის დანერგვას გზა გაუკვალა რედაქტორთა გაერთიანებულმა ძალისხმევამ გაერცელების შესაძლებლობით; იგი მოიცავს ამომწურავ ინფორმაციას COI-სთან დაკავშირებული აქციების შესახებ; განხილულია ასევე ახალი ხედვა ევროპის ნაციონალური საზოგადოების კარდიოვასკულური ჟურნალების ფარგლებში გამოყენებული COI-პოლისების შესახებ სტანდარტიზებული კითხვარების გამოყენებით.

References:

1. International Committee of Medical Journals Editors. Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. (Updated October 2008). Available: <http://www.icmje.org/>.
2. Council of Science Editors. CSE's white paper on promoting integrity in scientific journal publications. Editorial policy committee (2005-2006). Available: <http://www.CouncilScienceEditors.org>
3. World Association of Medical Editors. WAME recommendations on publication ethics and policies for medical journals. Available: <http://www.wame.org/resources/ethics-resources>.
4. Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. <http://publicationethics.org/resources/guidelines>.

5. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. New recommendations of the international committee of medical journal editors. Shifting focus: from uniformity in technical requirements to bioethical considerations. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Jun;57(6):592-3.
6. Blum JA, Freeman K, Dart RC, Cooper RJ. Requirements and definitions in conflict of interest policies of medical journals. *JAMA* 2009;302:2230-34.
7. Cooper RJ, Gupta M, Wilkes MS, Hoffman JR. Conflict of interest disclosure policies and practices in peer-reviewed biomedical journals. *J Gen Intern Med* 2006;21:1248-1252.
8. Bekelman JE, MPhil YL, Gross GP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research. *JAMA* 2003;289:454-465.
9. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Resolving unreporting conflicts of interest. *JAMA* 2009;302:198-99.
10. Studdert DM, Mello MM; Brennan TA. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry. Self-regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med* 2004;351:1891-1900.
11. Drazen JM, Van der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C, Kotzin S, Horton R, Hébert PC, Haug C, Godlee F, Frizelle FA, de Leeuw PW, DeAngelis CD. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med*. 2009;361:1896-7.
12. Drazen JM, de Leeuw PW, Laine C, Mulrow C, DeAngelis CD, Frizelle FA, Godlee F, Haug C, Hébert PC, James A, Kotzin S, Marusic A, Reyes H, Rosenberg J, Sahni P, Van der Weyden MB, Zhaori G. Toward more uniform conflict disclosures-the updated ICMJE conflict of interest reporting form. *N Engl J Med*. 2010;363:188-9.
13. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Van der Wall EE, Kondili A, Nibouche D, Adamyan K, Huber K, Ector H, Masic I, Tarnovska R, Ivanusa M, Staněk V, Videbaek J, Hamed M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Cohen A, Rogava M, Böhm M, Fleck E, Heusch G, Klawki R, Vardas P, Stefanadis C, Tenczer J, Chiariello M, Elias J, Benjelloun H, Rødevand O, Kułakowski P, Apetrei E, Lusov VA, Oganov RG, Obradovic V, Kamensky G, Kenda MF, Höglund C, Lüscher TF, Lerch R, Jokhadar M, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Timmis A. European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the "editors' club". *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jun;61(6):644-50.
14. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Ector H, Vardas P, Kulakowski P, Timmis A; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the 'Editors' Network'. *Eur Heart J*. 2010 Jan;31(1):26-8.
15. Mills P, Timmis A, Huber K, Ector H, Lancellotti P, Masic I, Ivanusa M, Antoniadis L, Aschermann M, Laucevicius A, Mustonen P, Artigou JY, Vardas P, Stefanadis C, Chiariello M, Bolognese L, Ambrosio G, van der Wall EE, Kułakowski P, Pinto FJ, Apetrei E, Oganov RG, Kamensky G, Lüscher TF, Lerch R, Haouala H, Sansoy V, Shumakov V, Tajer CD, Lau CP, Márquez M, Krittayaphong R, Arai K, Alfonso F. The role of European national journals in education. *Heart*. 2009 Dec;95(24):e3.
16. Alfonso F. The Editors' Network of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(8):919-21.
17. Schwartz RS, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Full disclosure and the funding of biomedical research. *N Engl J Med* 2008;358:1850-1.
18. Simone J. More interest in conflicts of interest. *Lancet Oncol*. 2009;10:836-7.
19. Conti RC. Conflict of interest. *Clin Cardiol* 2009;32:666-667
20. Fontanarosa PB, Flanagan A, DeAngelis CD. Reporting conflicts of interest, financial aspects of research and role of sponsors in funded studies. *JAMA* 2005;294:110-11.
21. Alpert JS. Doctors and the drug industry: how can we handle potential conflicts of interest? *Am J Med*. 2005 Feb;118(2):99-100.
22. Alpert JS. Doctors and the drug-industry: Further thoughts for dealing with potential conflicts of interest? *Am J Med* 2008 Apr;121(4):253-5.
23. Lanier WL. Bidirectional conflicts of interest involving industry and medical journals: who will champion integrity? *Mayo Clin Proc*. 2009 Sep;84(9):771-5.
24. Bove A. Relations with industry: thoughts on claims of a broken system. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:177-79.

25. Bodenheimer T. The uneasy alliance: Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;342:1539-44.
26. Goldacre B. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? Yes. *BMJ*. 2009 Nov 27;339:b4949.
27. Davidoff F, de Angelis CD, Drazen JM, Hoey J, HJgaard L, Horton R, et al. Sponsorship, authorship and accountability. *Lancet*. 2001;358:854-6.
28. Johns MM, Barners M, Florencio PS. Restoring balance to industry- academia relationships in an era of institutional financial conflicts of interest: promoting research while maintaining trust. *JAMA*. 2003;289:741-6.
29. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Nov;59(11):1206-14.
30. Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ*. 2006;332:1061-4.
31. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: a systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-70.
32. Finucane TE, Boulton CE. Association of funding and findings of pharmaceutical research at a meeting of a medical professional society. *Am J Med*. 2004;117:842-5.
33. Hirsch LJ. Conflicts of interest, authorship, and disclosures in industry-related scientific publications: The tort bar and editorial oversight of medical journals. *Mayo Clin Proc* 2009;84(9):811-821.
34. Krzyanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA*. 2003;290(4):495-501.
35. Chan AW, Krleza-Jerić K, Schmid I, Altman DC. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004;171(7):735-740.
36. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Duplicate or redundant publication: can we afford it?. *Rev Esp Cardiol*. 2005 May;58(5):601-4.
37. Hirsch L . Randomized clinical trials: what gets published, and when? *CMAJ*. 2004;170(4):481-483.
38. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ*. 2002;325(7358):249
39. Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA*. 2006;295:2270-4.
40. Krinsky S, Rothenberg LS. Conflict of interest policies in science and medical journals: editors practices and authors disclosures. *Sci Eng Ethics* 2001;7(2):205-218.
41. Ancker JS, Flanagan A. A comparison of conflict of interest policies at peer-reviewed journals in different scientific disciplines. *Sci Eng Ethics* 2007;13(2):1248-1252.
42. Weinfurt KP, Seils DM, Tzeng JP, Lin L, Schulman KA, Califf RM. Consistency of financial interest disclosures in the biomedical literature: The case of coronary stents. *PLoS ONE* 2008;3:e2128.
43. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005;2:e138.
44. The Editors. Publishing commentary by authors with potential conflicts of interest: When, Why and How. *Annals Intern Med* 2004;141:73-74.
45. Vorobiof G. Do conflict of interest really matter or does no one read the fine print anyway? *J Am Coll Cardiol* 2008;51(19):1910-11.
46. Tanne JH. US Senate committee investigates conflicts of interest in industry funded medical education. *BMJ*. 2009 Aug 4;339:b3139.
47. Rothman KJ. Conflict of interest. The new McCarthyism in sciece. *JAMA* 1993;269(21):2782-2784.
48. Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Ethical considerations in the publication of scientific articles. *Rev Esp Cardiol*. 2011 May;64(5):427-9
49. ESC Statement on COI policy. PENDING PUBLICATION?

Almanac 2011: Stable Coronary Artery Disease. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Robert A Henderson, Adam D Timmis***

**Trent Cardiac Centre, Nottingham University Hospitals, Nottingham, UK,*

**Barts and the London School of Medicine and Dentistry London Chest Hospital, London, UK*

Stable angina pectoris:

Diagnostic strategies: The widespread application of specialist clinics for early evaluation of patients with chest pain has focused attention on the effectiveness of diagnostic testing. In a study of nearly 400000 patients with suspected coronary artery disease, the diagnostic yield of cardiac catheterisation was only 37.6%, leading to calls for better strategies for risk stratification [1]. As pointed out in correspondence, the low yield was probably due to verification bias, itself a consequence of basing referral decisions in low-risk populations on non-invasive tests such as exercise ECG [2]. Similar considerations prompted the NICE guideline group to recommend a more selective approach to non-invasive testing based on a careful clinical assessment of disease probability in patients presenting with stable chest pain [3]. For those, with unequivocal histories at the extremes of diagnostic probability (<10% or >90%) no diagnostic tests were considered necessary, while for patients with a high probability of disease (60–90%) invasive angiography without prior ischaemia testing was recommended. The NICE call for CT calcium scoring in patients with a low (10–30%) probability of disease generated greatest concern, particularly after a report that 19% of patients without coronary calcification—who would have been ruled out for angina in the NICE algorithm—had obstructive (>50% stenosis) disease [4]. However, the population referred for angiography in this study had a high pre-test probability of disease and in lower-risk populations CT calcium scoring retains a high diagnostic sensitivity [5]. NICE recommendations were driven largely by cost-effectiveness analysis but whether they will improve the diagnostic yield of cardiac catheterisation remains to be seen.

Circulating biomarkers in stable angina:

The clinical role of circulating biomarkers for diagnosis of obstructive coronary artery disease in patients with suspected angina has yet to be defined. In one study, blood samples for the N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and various inflammatory markers were obtained in 243 patients before myocardial perfusion imaging. Only NT-proBNP proved significantly diagnostic, a cut-off concentration <25ng/l predicting a normal perfusion scan with a negative predictive value >95% [6]. Similarly, in an angiographic study of 848 men and women with clinically suspected coronary artery disease, NT-proBNP performed better than high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and γ -glutamyltransferase, showing significant association with three-vessel coronary artery disease, but it did not add to the predictive value of traditional cardiovascular risk factors. The authors were forced to conclude that it was of limited incremental value as a diagnostic tool [7]. The prognostic application of circulating biomarkers in stable coronary artery disease has also been disappointing. In a meta-analysis of 83 prospective studies reporting the association of CRP with death and non-fatal cardiovascular events, the authors found that the quality of the studies was so poor (only two reported a measure of discrimination), with evidence of reporting bias and publication bias, that they were unable to make clinical practice recommendations [8]. Nevertheless, the data suggested that CRP measurements are unlikely to add anything to the prognostic discrimination achieved by considering blood pressure and other clinical factors in this patient group. In another study it was concluded that conventional clinical information provided an effective means of risk-stratifying patients with stable coronary disease awaiting coronary bypass surgery and that additional prognostic information from CRP, measured singly or in combination with other biomarkers, was unlikely to be cost-effective [9].

Medical treatment of angina:

The medical treatment of angina has been the subject of renewed interest, because of the availability of new treatments such as ivabradine and ranolazine, and also because of the recognition that it can compete favourably with revascularisation in many patients, both for controlling symptoms and for improving prognosis. Thus, COURAGE showed that in patients receiving optimal medical treatment (aspirin, β blocker and statin, plus ACE inhibitor as indicated), percutaneous intervention (PCI) does not

improve cardiovascular outcomes and incremental benefits in quality of life disappear by 36 months [10-11]. More recent meta-analyses of trials that have randomised patients with stable angina to PCI or medical treatment have come to similar conclusions [12,13]. This has led guideline groups to recommend optimal medical treatment for the initial management of stable angina, with revascularisation reserved principally for patients whose symptoms are not satisfactorily controlled [14].

Prognosis of angina

From the early Framingham finding that angina has ‘a mortality surprisingly close to that which follows the post-hospital phase of myocardial infarction’ [15], to the trialists’ assertions that ‘cardiovascular risk (is) reduced to normal levels with contemporary therapy’ [16], we now appear to have gone full circle with two recent outcome studies for patients with angina. The first included 1609 adults with ischaemic heart disease who were identified in primary care and were not, therefore, prone to the selection bias that affects secondary care cohorts [17]. The investigators found the hazards of all-cause and coronary death in patients with angina alone compared with patients who had had previous myocardial infarction were 0.73 (95% CI 0.55 to 0.98) and 0.65 (0.44 to 0.98), respectively. Although statistically significant at the $p < 0.05$ level these differences were not significant at the $p < 0.01$ level suggested as appropriate for observational research. The investigators also found that physical functioning was consistently lower among those with angina alone. In the second study, the same group examined the prognosis of 1785 patients with angina as a first manifestation of ischaemic heart disease [18]. Within 5 years, 116 (6.5%) had an acute myocardial infarction, and 175 (9.8%) died. Male sex and each year of increasing age were both associated with increased HRs for acute myocardial infarction (2.01 (1.35 to 2.97) and 1.04 (1.02 to 1.06), respectively) and all-cause mortality (1.82 (1.33 to 2.49) and 1.09 (1.07 to 1.11), respectively). An important finding was that an acute myocardial infarction after the index episode of angina greatly increased the risk of subsequent death. The authors concluded that appropriate control of risk factors and optimal use of preventive medical treatments should be aggressively pursued in patients with angina who represent a high-risk group in primary care.

Interventional management of stable coronary artery disease

Clinical trials

Expectations that COURAGE would lead to changes in the management of stable angina, with renewed emphasis on optimal medical treatment (OMT) as the primary strategy [19], have yet to be fulfilled, raising questions about how well informed patients are about the risks and benefits of PCI [20]. These questions have been amplified by recent studies showing that PCI is recommended rather than coronary artery bypass grafting (CABG) substantially more often than indicated by international guidelines, and fulfils the US societies’ criteria for appropriateness in only 50.4% of cases [21-22]. Rates of PCI in the USA have shown no tendency to decline since the publication of COURAGE [23] and a majority of patients are not being treated with OMT. In a large study of elective PCI procedures, rates of OMT were only 43.5% in the 19 months before publication of COURAGE and 44.7%, in the 24 months afterwards, confirming that COURAGE has not yet had a palpable effect on interventional practice [24].

Notable among recent reports from other PCI trials are the 10-year follow-up data from MASS II and the results of the STICH trial. MASS II randomised 611 patients with angina, multivessel coronary artery disease and preserved left ventricular (LV) function to initial strategies of medical treatment or PCI or CABG [25]. The study was underpowered for the primary end point of total mortality, Q-wave myocardial infarction, or refractory angina needing revascularisation, which occurred less frequently in the CABG group than in the PCI and medical treatment groups (33%, 42% and 59%, respectively). MASS II excluded patients with significant left main stem disease, and total mortality was similar in all three groups. Nevertheless, the findings bear comparison with those reported in the early randomised trials of CABG versus medical treatment [26] where patients with multivessel disease who were randomised to CABG survived longer than those randomised to medical treatment.

STICH also has raised some doubt about the contemporary validity of those early randomised trials. In STICH 1212 patients with multivessel disease and severe impairment of left ventricular function (ejection fraction $< 35\%$) were randomised to coronary artery bypass surgery or medical treatment, to test whether surgical revascularisation would improve survival in this high-risk group with ischaemic left ventricular dysfunction [27]. After nearly 5-years’ follow-up all-cause mortality (the primary end point) was similar between the groups, both in the main trial cohort and in a subgroup with demonstrable myocardial viability [28]. STICH confirms earlier reports [29] that the benefits of revascularisation in patients with ischaemic cardiomyopathy may have been exaggerated, even in patients with demonstrable

viability. As the editorialist commented, contemporary medical treatment should not be underestimated in the management of severe coronary artery disease [30].

Meanwhile, further trials of PCI versus CABG in selected groups with left main stem disease have been consistent in favouring CABG, based almost exclusively on lower rates of repeat revascularisation compared with PCI [31-33]. None of these trials showed significant mortality differences between the two revascularisation strategies, making PCI an option for those patients unwilling to undergo surgery and prepared to accept further interventional procedures as necessary. The SYNTAX trial has already identified PCI as a reasonable strategy for symptomatic multivessel disease, particularly if the SYNTAX score is low (≤ 22) when cardiovascular end points at 3 years are comparable to those for CABG, and this is reinforced by comparable quality-of-life outcomes [34-36]. More recently, a prespecified subgroup analysis of the ARTS-II registry has reported comparable outcomes for patients with multivessel disease involving the proximal left anterior descending coronary artery treated with either sirolimus-eluting stents (SES) or CABG [37]. These comparisons of PCI versus CABG in high-risk disease, and medical treatment versus CABG in ischaemic cardiomyopathy begin to erode confidence in the long-held view that surgery is the most appropriate treatment option in such patients.

Procedural factors

Radial versus femoral access

Debate about the merits of radial versus femoral access for interventional procedures has not been resolved by RIVAL, the first comparative study powered for cardiovascular outcomes [38]. Among 7021 patients with acute coronary syndrome undergoing cardiac catheterisation with a view to intervention, the primary outcome (a composite of death, myocardial infarction, stroke or non-CABG-related bleeding at 30 days) occurred in similar proportions of radial (3.7%) and femoral (4.0%) access groups. The marginal difference in favour of radial access was driven by a trend towards lower bleeding rates at 30 days (0.7% vs 0.9%), associated with significantly lower rates of access site complications, including large haematomas and pseudoaneurysms. Smaller studies [39] have reported less bleeding with radial access which, coupled with earlier mobilisation, has encouraged its adoption in many European centres. Femoral access, however, is still preferred by many operators because access is more predictable, procedure times may be shorter and radiation exposure lower than with the radial approach [40-41]. Ultimately, it seems, institutional experience is a major determinant of procedural success, high-volume radial centres in RIVAL recording the lowest hazard of the primary outcome.

Pressure wire

Pressure wire measurement of fractional flow reserve (FFR) is now widely used by interventionists for per-procedural assessment of the functional significance of coronary stenoses. In the FAME study 1005 patients with multivessel coronary artery disease undergoing drug-eluting stent (DES) implantation were randomised to procedures guided by angiography alone or by angiography plus FFR measurement, values < 0.80 providing indication for stenting [42]. In the FFR group, the number of stents per patient (1.9 ± 1.3 vs 2.7 ± 1.2) and the primary end point of death, non-fatal myocardial infarction or target vessel revascularisation at 1 year (13.2% vs 18.3%) were both significantly lower than for the angiography group. Benefits were largely sustained at 2 years [43] and evidence of cost-effectiveness [44] completes the case in favour of FFR-guided PCI in multivessel procedures.

Bifurcation PCI

Debate surrounding bifurcation PCI has been largely resolved by studies showing that simple stenting of the main branch—with ‘provisional’ stenting of the side branch only if flow becomes compromised—is better than strategies that involve complex stenting of both limbs of the bifurcation. A recent meta-analysis of randomised trials has confirmed superiority of the simple stenting strategy which yields better results for in-hospital and late myocardial infarction and similar rates of restenosis and target vessel revascularisation compared with the complex strategy [45]. Further refinement of the simple stenting strategy has now been tested by randomising 477 patients either to final kissing balloon inflation or to no-final kissing balloon inflation [46]. Final kissing balloon inflation was associated with a significantly lower rate of angiographic side branch restenosis (8% vs 15%) at 6 months compared with no-final kissing balloon inflation, although rates of the primary end point—cardiac death, myocardial infarction, stent thrombosis, or target-lesion revascularisation—were similar (2.1% vs 2.5%). The data, therefore, do not provide a compelling argument for final kissing balloon inflation after simple bifurcation stenting, although the strategy does seem to provide some protection against side branch restenosis.

LV support devices

Intra-aortic balloon pump support in high-risk PCI is widely recommended, but a recent randomised trial in 301 patients with severe LV dysfunction (ejection fraction $\leq 30\%$) and advanced coronary artery disease found no evidence of benefit [47]. Rates of in-hospital major adverse cardiac events were similar with (15.2%) or without (16.0%) the intra-aortic balloon pump, arguing against its elective use in this group of patients. Alternative methods of circulatory support during PCI are now being investigated and registry data for the Impella 2.5 percutaneous LV assist device confirm that it can be safely positioned across the aortic valve from the femoral approach and supply flow rates of up to 2.5 l/min during interventional procedures [48]. These promising data distinguish the Impella from most other LV assist devices, which require surgical deployment and have no role in the catheter laboratory [49].

Complications

Acute kidney injury

Contrast-induced acute kidney injury (AKI) is a well-recognised complication of angiographic procedures, and a recent Canadian study shows that it has important association with adverse long-term outcomes [50]. Among 14782 adults undergoing cardiac catheterisation, the adjusted risk of death during a median 19.7 months' follow-up increased progressively with the post-procedural severity of AKI—patients with stage 2 or 3 AKI during the first 7 days after catheterisation having nearly four times the hazard of death compared with patients with no AKI. Risks of subsequent hospitalisations for heart failure also increased. Interestingly, AKI has been reported less commonly with catheterisation using the radial approach compared with the femoral approach [51]. Pre-hydration may be protective in high-risk individuals, particularly people with diabetes, but no other specific treatments have shown unequivocal benefit.

Bleeding

Peri-procedural bleeding, associated with adverse outcomes after PCI, has declined notably in recent years [52]. Radial access has probably contributed (see above) but other bleeding avoidance strategies have been emphasised in a study of 1522935 patients entered in the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry [53]. The study showed that vascular closure devices and bivalirudin therapy together were associated with a reduction of bleeding events from 2.8% to 0.9%, yet these strategies were used least often in patients with a high pre-procedural risk of bleeding assessed with the National Cardiovascular Data Registry bleeding risk model [54]. Based on these findings it seems clear that there remains considerable scope for improving the safety of PCI by pre-procedural identification of patients with most to gain from individualised bleeding avoidance strategies.

Myocardial injury

Myocardial injury during PCI is common and a recent meta-analysis of 15 studies embracing 7578 patients found troponin elevation in 28.7% of procedures [55]. Any level of raised troponin was associated with an increased risk of cardiovascular events and for those with myocardial infarction according to the universal definition [56] the OR for major adverse cardiac events at 18months was 2.25 (1.26 to 4.00). Direct evidence of peri-procedural myocardial injury has now been made available from cardiovascular magnetic resonance imaging, which documented new myocardial hyperenhancement (median mass 5.0g) in 32% of 152 patients undergoing PCI. After adjustment for age and sex, these patients had a 3.1-fold (95% CI 1.4 to 6.8; $p=0.004$) higher risk of adverse outcome than patients without new hyperenhancement [57]. These data have enhanced interest in pharmacological and mechanical interventions directed at protecting the myocardium during elective PCI. High-dose statins show promise in this regard, and in one study of 668 statin-naïve patients, peri-procedural myocardial infarction (defined as a CK-MB elevation $>3\times$ upper limit of normal) occurred in 9.5% of those randomised to a single loading dose of atorvastatin 80mg, compared with 15.8% in the control group [58]. Most patients should already be taking statins before elective PCI but for those who are not, these data indicate that pre-procedural loading together with aspirin and clopidogrel is a potential means of enhancing patient safety. Also promising is remote ischaemic preconditioning, which in a recent randomised trial of 242 patients undergoing elective PCI was associated with reduced troponin I release at 24h compared with controls (0.06 vs 0.16ng/ml; $p=0.040$) [59]. The major adverse cardiac and cerebral event rate at 6months was also lower in the remote ischaemic preconditioning group (4 vs 13 events; $p=0.018$). However, this was a small unblinded trial and further research is needed before this inexpensive means of myocardial protection can be recommended in routine clinical practice.

PCI in special groups

Prior radiotherapy

Thoracic radiotherapy in women with breast cancer increases the long-term risk of cardiovascular death [60], possibly by induction of a sustained inflammatory response in irradiated arteries [61]. It is also associated with adverse outcomes for coronary stenting, with a HR for all-cause death after 6 years of 4.2 (95% CI 1.8 to 9.5) compared with people who have not undergone radiotherapy [62].

Diabetes

CABG has long been the preferred revascularisation strategy in patients with diabetes and multivessel disease, and the publication of BARI-2D and CARDia has done little to challenge this orthodoxy. In BARI-2D, 2368 patients with type 2 diabetes (31% with three-vessel disease) were stratified as being appropriate for either PCI or CABG and then randomised to contemporary medical treatment or revascularisation [63]. After follow-up for an average of 5.3 years, rates of all-cause mortality (the primary end point) were similar for the medical and revascularisation groups, but in the CABG stratum, patients assigned to revascularisation had lower cardiovascular event rates (death, myocardial infarction (MI) or stroke) than patients assigned to medical treatment. However, the patients in BARI-2D randomised to revascularisation obtained greater symptomatic benefit than the medically treated group [64].

In CARDia, 510 patients with diabetes, 93% of whom had multivessel disease, were randomised to PCI or CABG [65]. The composite rate of all-cause mortality, non-fatal MI, and non-fatal stroke at 1 year was 13.0% for PCI and 10.5% for CABG; this difference was not statistically significant but the study was powered and non-inferiority for PCI compared with CABG was not confirmed. It is the BARI-2D findings, therefore, that generated greater interest by showing that contemporary medical treatment of diabetic patients with complex coronary artery disease compares favourably with revascularisation.

Outcomes for PCI

Outcomes for PCI (and for CABG) continue to improve [66]. Pre-procedural risk factors for adverse outcomes are well defined and include impaired LV function, complex lesion morphology, emergency procedures and diabetes. To this list may now be added the EuroSCORE, which showed excellent discrimination for predicting hospital mortality (area under the receiver operating characteristic curve 0.91 (95% CI 0.86 to 0.97)) in 1173 PCI patients, with the odds of death increasing as the score rose [67]. The EuroSCORE is already validated and widely used to predict surgical risk and the authors suggest that it is therefore well placed to help cardiologists and cardiac surgeons individualise the risk profile of patients in order to better select the appropriate revascularisation strategy. External validation of the EuroSCORE in other PCI cohorts is now needed before its clinical application can be confidently recommended. Meanwhile the SYNTAX score, based on specific anatomical characteristics of the coronary angiogram, remains the best validated means of anticipating the risks of PCI and CABG, although its value for predicting 12-month outcomes is confined to PCI [68].

Second-generation DES

DES have produced important reductions in rates of restenosis compared with bare metal stents (BMS), albeit at increased risk of late stent thrombosis [69]. This has provided impetus for the design of more effective second-generation DES that have been the subject of investigation in four recent trials, all of which were powered for clinical events with a primary composite end point of cardiac death, myocardial infarction, or target-vessel revascularisation. The largest of these, SPIRIT IV, randomised 3687 patients in a 2:1 ratio to receive second-generation everolimus-eluting stents (EES) or first-generation paclitaxel-eluting stents (PES) [70]. The study confirmed superiority of EES over PES for the composite clinical end point (4.2% vs 6.8%), and also for stent thrombosis (0.2% vs 0.8%). The single-centre COMPARE trial compared second-generation EES with second-generation PES in 1800 patients and again showed superiority of the EES, which at 12 months was associated with a 6% incidence of the primary end point compared with 9% in the PES group [71]. The second-generation zotarolimus-eluting stent (ZES) has been evaluated against sirolimus-eluting (SORT OUT III, n=2332) and EES (Resolute All Comers Trial, n=2292). In SORT OUT III, ZES proved inferior to SES, with primary end point rates of 6% versus 3%, a difference sustained at 18 months [72]. In Resolute All Comers the composite clinical end point at 1 year occurred in almost identical (8.2% and 8.3%) proportions of ZES and EES groups, but the ZES group showed a tendency for more frequent stent thrombosis (2.3% vs 1.5%) and greater in-stent late lumen loss (0.27 mm vs 0.19 mm). These observations raise further concerns about ZES that will not be resolved until the 5-year follow-up data become available [73]. Long-term results of ZES have been

favourable in registries [74], but the results of these four randomised trials have ensured that second-generation EES are now the first choice for most interventionists.

Moving beyond the second generation of DES, polymer-free and biodegradable polymer DES are now entering the clinical arena. A randomised comparison of rapamycin delivery using these novel platforms versus conventional (permanent) polymer coated sirolimus-eluting stents, showed comparable safety and comparable efficacy for prevention of clinical restenosis during the 2-year follow-up. However, angiographic surveillance confirmed more sustained neointimal suppression with the polymer-free rapamycin-eluting stent than with the other platforms [75]. Everolimus delivery by a bioabsorbable stent in 30 patients also produced impressive 2-year outcomes with no cardiac deaths, ischaemia-driven target lesion revascularisations, or stent thromboses recorded [76]. Interestingly, vasomotion was restored in the stented segment after bioabsorption. These results will doubtless ensure continuing interest in the development of polymer-free DES.

Bare metal stents

The advantages offered by DES in management of coronary artery disease have seen continuing indications for BMS diminish almost to the point of extinction. The superiority of DES compared with BMS for primary PCI is driven by significantly lower rates of target lesion revascularisation, and recent data show that the benefit is sustained after 3 years (9.4% vs 15.1%) with no significant differences in the rates of death, reinfarction, or stent thrombosis [77]. Current recommendations are for the preferential use of DES in ST elevation myocardial infarction, particularly in patients with high-risk features for restenosis such as long lesions, small vessels, or diabetes [78]. The BASKET-PROVE study now also challenges the notion that BMS have residual indications in large coronary arteries [79]. These investigators randomised 2314 patients requiring 3–4mm diameter coronary stents to receive first-generation SES, second-generation EES, or cobalt-chromium BMS. After 2 years cardiovascular event rates and rates of stent thrombosis were comparable between the three groups, but the rates of clinically driven target lesion revascularisation [Marion, the author had TVR here but I think it should have been TLR as expanded] were only 4.3% with SES and 3.7% with EES compared with 10.3% with BMS. Although cost-effectiveness was not reported, these findings confirm that the benefits of DES for safety and protection against restenosis in small coronary arteries extend to procedures undertaken in larger vessels.

Paclitaxel-coated balloon

PCI in very small vessels (<3mm) remains a challenge. Use of DES has improved safety and longer-term outcomes relative to BMS [80], and in a randomised trial proved better than the newly available paclitaxel-coated balloon for restenosis after 6 months [81]. Nevertheless, a potentially important coronary application of the paclitaxel-coated balloon for treatment of in-stent restenosis has now been identified. A recent randomised trial in 131 patients with bare metal in-stent restenosis reported 6-month binary restenosis rates of only 7% for the drug-coated balloon compared with 20% for a paclitaxel-eluting stent [82]. However, longer-term data will be needed. A recent registry study reported that SES used for treatment of bare metal in-stent restenosis exhibited sustained efficacy at 4 years with a target lesion revascularisation rate of only 11.1% [83].

Antiplatelet therapy

Stent thrombosis

Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel (DAPT) is considered an essential adjunct to PCI to protect against stent thrombosis. Guidelines recommend that DAPT is continued for 12 months in patients who have received aDES to allow for complete endothelialisation of the struts, whereupon treatment can continue with aspirin alone. However, very late stent thrombosis remains a real concern and has received attention in a number of recent studies either by evaluating the potential benefits of prolonging DAPT beyond 12 months or by up-titrating antiplatelet therapy against the results of platelet function tests. The impact of prolonged DAPT beyond 12 months has been evaluated in a registry study, which found no additional protection against death or MI compared with DAPT for ≤ 12 months [84]. This was confirmed in a randomised trial of continuing aspirin and clopidogrel versus monotherapy with aspirin in 2701 patients who had already received DAPT for 12 months after PCI [85]. At 2-years' follow-up, rates of MI and death were similar in the two groups (1.8% vs 1.2%), providing support for the guideline recommendation to continue DAPT for 12 months after PCI with DES. However, the importance of strict adherence to DAPT in the first 12 months is emphasised by the finding in another recent study that patients who delayed filling their prescription for clopidogrel after hospital discharge had almost twice the

risk of MI or death compared with those who filled their prescription on the day of discharge, even though the median delay was only 3days [86].

High residual platelet reactivity

An alternative approach for protecting against stent thrombosis is to target more aggressive treatment at patients with high residual platelet reactivity after clopidogrel loading. Such patients appear to be at significantly increased risk of adverse events, and in a recent study of 215 patients undergoing unprotected left main stem PCI the risk of cardiac death at 1year was more than doubled in those with high residual platelet activity [87]. The GRAVITAS investigators have now reported their randomised comparison of standard dose (75mg) versus high-dose (150mg) clopidogrel after drug-eluting stenting in 2214 patients with high on-treatment platelet reactivity [88]. Although high-dose clopidogrel was effective in reducing platelet reactivity, cardiovascular event rates (death, myocardial infarction, stent thrombosis) after 6months were identical at 2.3% in both groups. The failure of aggressive antiplatelet treatment to reduce event rates in patients with high residual platelet reactivity was, perhaps, surprising but will not be the last word on this subject, as other such studies are in progress. Meanwhile, calls for platelet reactivity monitoring in patients receiving clopidogrel seem premature [89].

A potential mechanism of high residual platelet reactivity in some patients treated with clopidogrel relates to conversion of the prodrug to an active metabolite by the hepatic cytochrome P-450 system. Conversion is genetically determined and is reduced in carriers of common loss-of-function CYP alleles, who show decreased platelet inhibition and a 1.53 to 3.69 increased risk of cardiovascular events compared with non-carriers [90-92]. This led to calls for higher clopidogrel dosing in carriers of the loss-of-function alleles but this policy has now been questioned by a study that stratified patients enrolled in two large randomised trials of clopidogrel therapy by genotype status [93]. In neither trial did loss-of-function carrier status affect the primary composite efficacy outcomes, or safety outcomes with respect to bleeding. The authors concluded that carriers of loss-of-function CYP alleles should receive clopidogrel at currently recommended doses in acute coronary syndromes, although for atrial fibrillation the conclusion was qualified by a need for larger studies. Meanwhile, genotyping of patients with acute coronary syndromes enrolled in a head-to-head comparison of clopidogrel with ticagrelor (PLATO) reported that the hazard of the primary endpoint was lower for patients randomised to ticagrelor compared with clopidogrel but RR reduction was unaffected by CYP or ABCB1 (coding for a protein influencing clopidogrel absorption) genotype [94]. On present evidence, therefore, genetic testing does not appear to be helpful in determining clopidogrel's effectiveness in comparison with placebo or ticagrelor and is unlikely to provide a useful basis for determining dosing strategies.

Drug interaction

Another potential mechanism of high residual platelet reactivity in some patients receiving platelet inhibitors is an interaction with some proton pump inhibitors (PPIs), which may reduce clopidogrel's conversion to its active metabolite by interfering with the hepatic cytochrome P-450 system and may also reduce the platelet response to aspirin [95]. However, in a large cohort study event rates among patients discharged on PPIs were increased independently of whether or not they were also discharged on clopidogrel, indicating that drug interaction was not the responsible mechanism [96]. Moreover, the COGENT trial of 3873 patients receiving DAPT and randomised to omeprazole or placebo was reassuring in showing no difference in the primary cardiovascular end point, a composite of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, revascularisation, or stroke [97]. COGENT found that patients randomised to omeprazole had a significantly lower rate of gastrointestinal bleeding and, given the gastro-protective effects of PPIs in patients on low-dose aspirin, recently confirmed in the OBERON trial [98], the benefits seem to outweigh any potential risk related to clopidogrel interaction. Other drugs that have come under recent scrutiny include calcium channel blockers which, like PPIs, are metabolised by the hepatic cytochrome P-450 system and have the potential therefore to interact with clopidogrel. Observational data in patients taking clopidogrel have shown that high residual platelet reactivity is more common in those co-prescribed calcium channel blockers than in those who are not [99], and an earlier observational study reported that this may be associated with a higher cardiovascular event rate 2years after PCI [100]. Interpretation of these studies needs to be cautious, however, and more prospective data are needed, ideally in the form of randomised trials.

Coronary artery bypass surgery in stable coronary disease

Among key technical innovations of the last 15years has been off-pump CABG but its potential benefits for myocardial and cerebral protection have had to be weighed against problems of incomplete

revascularisation and reports of an increased risk of myocardial infarction and early graft attrition compared with on-pump procedures. Two randomised trials have now clarified some of these issues. The ROOBY investigators randomised 2203 patients to on-pump or off-pump CABG and found no significant difference in rates of the 30-day composite outcome (7.0% vs 5.6%, respectively for death, reoperation, new mechanical support, cardiac arrest, coma, stroke, or renal failure) [101]. After 1 year the same composite was higher for off-pump than for on-pump CABG (9.9% vs 7.4%, $p=0.04$) and graft patency was lower (82.6% vs 87.8%, $p<0.01$) in the 1371 patients who had follow-up angiography. Meanwhile, a careful assessment of 12-month cognitive outcomes found no difference between the groups, although the rate of impairment by either procedure was reassuringly low [102].

Shortly after the ROOBY report, the Best Bypass Surgery' trialists published their results in a higher risk group (EuroSCORE ≥ 5 , three-vessel disease) of 341 patients randomised to on-pump or off-pump CABG [103]. Again, the composite primary outcome (all-cause mortality, acute myocardial infarction, cardiac arrest with successful resuscitation, low cardiac output syndrome/cardiogenic shock, stroke, and coronary reintervention) was similar for the on-pump and off-pump groups (15% and 17%; $p=0.48$) and after 3 years all-cause mortality was significantly increased in the off-pump group (24% vs 15%; HR 1.66, 95% CI 1.02 to 2.73; $p=0.04$) [104]. These trials have not provided evidence of clinical superiority for off-pump CABG, although it is premature to consider abandoning the procedure. Conventional cardiopulmonary bypass has important deleterious effects that include platelet and neutrophil activation, consumption of coagulation factors, complement generation and the release of proinflammatory mediators with generation of a systemic inflammatory response. If off-pump surgery cannot deliver better clinical outcomes it may be prudent to take heed of the editorialist and consider better-bypass' in the form of a miniaturised bypass system [105]. This was the subject of a recent meta-analysis which found that miniaturised cardiopulmonary bypass in comparison with conventional cardiopulmonary bypass was associated with a somewhat lower rate of death (1.1% vs 2.2%, OR 0.58, 95% CI 0.23 to 1.47, $p=0.25$) and stroke (0.2% vs 2.0%, OR 0.25, 95% CI 0.06 to 1.00, $p=0.05$) in the immediate postoperative period [106]. Now needed are larger trials to further evaluate miniaturised cardiopulmonary bypass.

სტაბილური სტენოკარდიის დიაგნოსტიკური სტრატეგიები

რ.ა. ჰენდერსონი*, ა.დ. ტიმისი**

*ტრენტის გულის ცენტრი, ნოტინგჰემის საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, ნოტინგჰემი, გაერთიანებული სამეფო

*პართსი და ლონდონის მედიცინის სკოლა, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო

სპეციალურ კლინიკებში 400 000 პაციენტზე (რომლებსაც გულის არეში აღენიშნებოდათ ტკივილი და ეჭვი მიტანილი იყო კორონარულ დაავადებაზე), ჩატარებულმა კორონაროგრაფიულმა კვლევამ, მხოლოდ 37,6% შემთხვევებში დაადასტურა აღნიშნული პათოლოგია, რაც (ადასტურებს) მიუთითებს უკეთესი სტრატეგიის მოძიების აუცილებლობაზე, კორონარულ დაავადების რისკის სტრატეგიკაციის, უფრო იაფი და საიმედო კვლევის მეთოდის შემუშავებაზე.

References:

1. Peter Mr, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010;886-95.
2. Diamond GA, Kaul S. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010; 363:93; author reply 94-5.
3. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, et al; Chest Pain Guideline Development Group. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. Heart 2010; 96: 974-8.

4. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, et al; The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J AM Coll Cardiol* 2010; 55:627-34.
5. Nieman K, Galema T, Weustink A, et al; Computed tomography versus exercise electrocardiography in patients with stable chest complaints: real-world experiences from a fast-track chest pain clinic. *Heart* 2009; 95: 1669-75.
6. Rathcke CN, Kjoller E, Fogh-andersen N, et al; NT-proBNP and circulating inflammation markers in prediction of a normal myocardial scintigraphy in patients with symptoms of coronary artery disease. *PLoS One* 2010; 5:e14196.
7. Peer A, Falkensammer G, Alber H, et al; Limited utilities of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and other newer risk markers compared with traditional risk factors for prediction of significant angiographic lesions in stable coronary artery disease. *Heart* 2009; 95: 297-303.
8. Hemingway H, Philipson P, Chen R, et al; Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *Plos Med* 2010; 7: e 1000286;
9. Hemingway H, Henriksson M, Chen R, et al; The effectiveness and cost-effectiveness of biomarkers for the prioritisation of patients awaiting coronary revascularisation: a systematic review and decision model. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-151, iii-iv.
10. Boden WE, ORourke RA, Teo KK, et al; Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J MED* 2007; 356:1503-16.
11. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al; Courage Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 677-87.
12. Thomas S, Gokhale R, Devereaux PJ, et al; . Meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: E961.
13. Wijeyesundera HC, Nallamotheu BK, Krumholz HM, et al; Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med* 2010; 152: 370-9.
14. National Clinical Guideline Centre: Stable Angina. <http://www.nice.org.uk> (IN PRODUCTION).
15. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-63.
16. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction—may they rest in PEACE? *N Engl J Med* 2004;351:2115-17.
17. Buckley B, Murphy AW. Do patients with angina alone have a more benign prognosis than patients with a history of acute myocardial infarction, revascularisation or both? Findings from a community cohort study. *Heart* 2009;95:461-7.
18. Buckley BS, Simpson CR, McIermon DJ, et al. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study. *BMJ*. 2009; 339:b3058.
19. Fox KA, COURAGE to change practice? Revascularisation in patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2009; 95:689-92.
20. Rothberg MB, Sivalingam SK, Ashraf J, et al; Patients' and cardiologists' perceptions of the benefits of percutaneous coronary intervention for stable coronary disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 307-13.
21. Hannan EL, Racz MJ, Gold J, et al; American College of Cardiology; American Heart Association. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: What happens in actual practice? *Circulation* 2010; 121:267-75.
22. Chan PS, Pater MR, Klein LW, et al; Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011; 306: 53-61.
23. Epstein AJ, Polsky D, Yang F, et al; Coronary revascularization trends in the United States, 2001-2008. *JAMA* 2011; 305: 1769-76.
24. Borden WB, Redberg RF, Mushlin AL, et al; Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011; 305:1882-9.
25. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al; Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122:943-5.

26. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al; Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
27. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-16.
28. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al; STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1617-25.
29. Rizzello V, Poldemans D, Biagini E, et al; Prognosis of patients with ischaemic cardiomyopathy after coronary revascularisation: relation to viability and improvement in left ventricular ejection fraction. *Heart* 2009; 95:1273-7.
30. Fang JC. Underestimating medical therapy for coronary disease... again. *N Engl J Med* 2011; 364:1671-3.
31. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al; Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011, 364: 1718-27.
32. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel- eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121:2645-53.
33. Boudriot E, Thiele H, Walther T, et al; Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 538-45.
34. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961-72.
35. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al; Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J Published Online First* 22 January 2011.
36. Cohen DJ, Van Hout B, Serruys PW, et al; for the Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Investigators. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. *N Engl J med* 2011; 364:1016-26.
37. Kukreja N, Serruys PW, De Bruyne B, et al; ARTS-II Investigators. Sirolimus-eluting stents, bare metal stents or coronary artery bypass grafting for patients with multivessel disease including involvement of the proximal left anterior descending artery: analysis of the Arterial Revascularization Therapies study part 2 (ARTS-II). *Heart* 2009; 95:1061-6.
38. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al; for the RIVAL Trial Group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011; 377:1409-20.
39. Pristipino C, Trani C, Nazzaro MS, et al; Prospective REgistry of Vascular Access in Interventions in Lazio Region Study Group. Major improvement of percutaneous cardiovascular procedure outcomes with radial artery catheterisation: results from the PREVAIL study. *Heart* 2009; 95:476-82.
40. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, et al; A randomized comparison of transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1047-54.
41. Lo TS, Nolan J, Fountzopoulos E, et al; Radial artery anomaly and its influence on transradial coronary procedural outcome. *Heart* 2009;95:410-15.
42. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al; for the FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-24.
43. Pijls NF, Fearon WF, Tonino PA, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:177-84.
44. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, et al; Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) Study Investigators. Economic evaluation of fractional flow

- reserve guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation* 2010; 122:2545-50.
45. Zhang F, Dong L, Ge J; Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2009; 95: 1676-81.
 46. Niemela M, Kervinen K, Erglis A, et al; Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: The Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011; 123:79-86.
 47. Perere D, Stables R, Thomas M et al; BCIS-1 Investigators. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:867-74.
 48. Sjauw KD, Konorza T, Erbel R, et al; Supported high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device: The Europella registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2430-4.
 49. Birks EJ; Left ventricular assist devices. *Heart* 2010;96:63-71.
 50. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al; for the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 2011 123: 409-16.
 51. Vuurmans T, Byrne J, Fretz ER, et al; Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries. *Heart* 2010; 96:1538-154.
 52. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al; Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:254-63.
 53. Marso SP, Amin AP, House JA, et al; Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; 303:2156-64.
 54. Mehta SK, Frutkin AD, Lindsey JB, et al; National Cardiovascular Data Registry. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 229-9.
 55. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, et al; Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM* 2009; 102: 369-78.
 56. Hall AS, Barth JH; Universal definition of myocardial infarction. *Heart* 2009; 95: 247-9.
 57. Rahimi K, Banning AP, Cheng AS, et al; Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009; 95: 1937-43.
 58. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al; Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2157-63.
 59. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, et al; Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 2009;119:820-7.
 60. Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, et al; Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J. Am Coll Cardiol* 2011; 57:445-52.
 61. Hall M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G, et al; Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries. *J. Am Coll Cardiol* 2010; 55:1227-36.
 62. Dubois CL, Pappas C, Belmans A et al; Clinical outcome of coronary stenting after thoracic radiotherapy: a case-control study. *Heart* 2010; 96:678-82.
 63. Frye RL, August P, Brooks MM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
 64. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011; 123:1492-500.

65. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al; Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J. Am Coll Cardiol* 2010; 55:432-40.
66. Blackledge HM, Squire IB. Improving long-term outcomes following coronary artery bypass graft or percutaneous coronary revascularisation: results from a large, population-based cohort with first intervention 1995–2004. *Heart* 2009;95:304-11.
67. Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, et al; EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2009;95:43-8.
68. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al; Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention* 2009; 5 50-6.
69. Garg S, Serruys PW. Drug-eluting stents: a reappraisal. *Heart* 2010;96:489-93.
70. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1663-74.
71. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al; Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375: 201-9.
72. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al; for SORT OUT III Study Group. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2010; 375:1090-9.
73. Serruys PW, Silber S, Gard S, et al; Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2010;363:136-46.
74. Jain AK, Lotan C, Meredith IT, et al; E-Five Registry Investigators. Twelve-month outcomes in patients with diabetes implanted with a zotarolimus-eluting stent: results from the E-Five Registry. *Heart* 2010; 96:848-53.
75. Byrne RA, Kufner S, Tiroch K et al; ISAR-TEST-3 Investigators. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results. *Heart* 2009;95:1489-94.
76. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al; A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373:897-910.
77. Stone GW, Wetzenbichler B, Guagliumi G, et al; on behalf of the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2193-204.
78. Spaulding C, Rosencher J, Varenne O. Use of drug eluting stents in ST segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2010;96:1073-7.
79. Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al; for the BASKET-PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl. J Med* 2010;363:2310-19.
80. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P, et al; Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. bare-metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET. *Eur Heart* 2009; 30:16-24.
81. Cortese B, Michele A, Picchi A, et al; Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart* 2010;96:1291-6.
82. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al; Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119: 2986-94.
83. Liistro F, Fineschi M, Grotti S, et al; Long-term effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis: results of the TRUE (Tuscany Registry of sirolimus for unselected in-stent restenosis) registry at 4 years. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 613-16.
84. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, et al; Dual antiplatelet therapy for more than 12 months after percutaneous coronary intervention: insights from the Guthrie PCI Registry. *Heart* 2009;95:1579-86.
85. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al; Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362: 1374-82.
86. Ho PM, Tsai TT, Maddox TM, et al; Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: Implications for transitions of care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 261-6.

87. Migliorini A, Valenti R, Marcucci R, et al; High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. *Circulation* 2009; 120:2214-21.
88. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105.
89. Bonello L, De Labriolle A, Scheinowitz M, et al; Emergence of the concept of platelet reactivity monitoring of response to thienopyridines. *Heart* 2009; 95:1214-19.
90. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al; Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309-17.
91. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
92. Shuldiner AR, O Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy; *JAMA* 2009; 302:849-57.
93. Pere G, Mehta SR, Yusuf S, et al; Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N Engl J Med* 2010; 363: 1704-14.
94. Wallentin L, James S, Storey RF, et al; for the PLATO Investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376:1320-8.
95. Wurtz M, Grove EL, Kristensen SD, et al; The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010; 96:368-71.
96. Charton M, Ahlehoff O, Nergaard ML, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153:378-86.
97. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al; for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-17.
98. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al; Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart* 2011; 97:797-802.
99. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al; Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart* 2010; 96:186-9.
100. Siller-Matula JM, Lange I, Christ G, et al; Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1557-63.
101. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al; . Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827-37.
102. Kozora E, Kongs S, Collins JF, et al; Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1134-41.
103. Moller CH, Perko MJ, Lund JT, et al; No major differences in 30-day outcomes in high-risk patients randomized to off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: the best bypass surgery trial. *Circulation* 2010;121:498-504.
104. Moller CH, Perko MJ, Lund JT, et al; Three-year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery Trial. *Heart* 2011; 97:907-13.
105. Chukwuemeka A. Think “better bypass” before thinking “off-pump”? *Heart* 2009; 95:955-6.
106. Biancari F, Rimpilainen R. Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart* 2009; 95:964-9.

Almanac 2011: Heart Failure. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Andrew L Clark
Castle Hill Hospital, Castle Road, UK

Provision of care NICE, audit and heart failure care

The national heart failure audit [1] in England and Wales continues to grow and provides vital data for planning heart failure services. The first formal report relates to over 6000 patients who were the first 10 patients admitted with a primary diagnosis of heart failure each month to one of 86 hospitals contributing data in 2008 - 09. Most had left ventricular systolic dysfunction, but an echocardiogram result was available in only 75%. In-patient mortality was 12% and in survivors, 80% were receiving an ACE inhibitor (or angiotensin receptor blocker (ARB)), 50% a β blocker and 30% an aldosterone antagonist at discharge.

The audit for 21000 patients hospitalised with heart failure in 2009–10 is also available [2]. In hospital mortality had fallen slightly to 10.5%, but there was no dramatic change in drug prescription rates. Some subsets of patients were particularly likely to be actively treated (men aged 55–64, β blocker prescription rate >70%), and others much less likely (women aged >85, β blocker prescription rate 40%). Aldosterone antagonists were still prescribed for less than half the population.

Two striking features stand out from the data from both audits. First, prescription rates vary greatly, with age—older patients and women being less likely to be treated—and with admission ward—patients admitted to cardiology wards being much more likely to receive active treatment. Second, pharmacological treatment was better for patients admitted under cardiologists, and so was survival. Although a minority of patients admitted with heart failure are managed by cardiologists, the survival benefit persists after correction for age and sex (and other confounders).

The undertreatment of elderly patients with heart failure is a particular cause for concern at a time when patients aged >80 represent an increasing proportion of admissions for heart failure [3]. Treatment of older patients is hampered by their associated comorbidities and polypharmacy and also by their systematic exclusion from clinical trials, depriving doctors of the evidence base they need to guide management decisions [4]. Exclusion of the elderly by trial organisers shows no signs of going away: among 251 trials recruiting patients in December 2008, more than 25% had an upper age limit for enrolment and more than 80% excluded patients with comorbid conditions [4].

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) has produced updated guidelines for heart failure care [5,6]. While there has been a lot of comment on the importance of measuring natriuretic peptides as an entry point to heart failure care, NICE has also firmly recommended that care led by a specialist in heart failure should be the norm. This is true at assessment and diagnosis (a patient suspected of having heart failure associated with a previous myocardial infarct or with a very high natriuretic peptide level should receive “...specialist assessment within 2 weeks”) and during admission to hospital (“when a patient is admitted to hospital because of heart failure, seek advice on their management plan from a specialist in heart failure”).

Such recommendations will impose new burdens. What is a ‘specialist’? NICE thinks it is “...a doctor with subspecialty interest in heart failure (often a consultant cardiologist) who leads a specialist multidisciplinary heart failure team of professionals ...”, but there are few such individuals available to take up the responsibility. However a specialist is defined, there is no doubt that patients with heart failure fare better when cared for by professionals with a particular interest in their condition. This is reflected in recent US data that have shown lower mortality and readmissions for patients with heart failure managed in high-volume compared with low-volume centres [7].

One of the problems for a specialist heart failure service is access to advanced treatments such as heart transplantation. Transplantation in the UK is falling, partly owing to a fall in the availability of donor organs [8], but just as important is access to expert heart failure care [9]. We have managed to reconfigure health services to provide primary angioplasty for patients with acute myocardial infarction (MI) (including for patients with non-ST elevation MI on rather flimsy evidence [10]). We should do so for patients with heart failure, for whom reconfigured services will have a more far-reaching benefit.

Telemonitoring

An exciting possible advance in patient care is the use of remote monitoring to guide changes in treatment. Typically, automated devices in the home can measure weight, pulse rate and heart rhythm and blood pressure and transmit the data to a centre. Abnormal results then trigger patient contact with possible change in treatment. Initial trials have suggested that there may be a benefit from such systems, particularly when coupled with telephone contact [11].

A particular problem with telemonitoring is what to do with the data. With a large number of patients potentially transmitting quantities of data daily, the resource required to deal with the data might become impossibly large. Attempts to use automated systems have proved disappointing: in a study of

1653 patients who had recently been hospitalised for heart failure, which used telemonitoring with an interactive voice-response system collecting daily information about symptoms and weight, Chaudhry *et al* found no impact on re-admissions and mortality at 6 months [12]. In another recent study [13], remote monitoring did not improve outcomes among 710 patients randomised to remote monitoring using a system that transmitted ECG, blood pressure and weight and included a home emergency call system.

It is important to remember that telemonitoring itself does not save lives or admissions, but that actions taken in response to monitoring might do so. The reason recent trials have been neutral may be that 'usual care' in these studies has progressed to the point at which home monitoring can have little additional beneficial effect and it may be that remote monitoring is only likely to be helpful in people at particularly high risk. It may be, too, that the variables measured are simply too crude to be helpful guides to changing treatment.

Another approach to remote monitoring is to use implantable devices to measure haemodynamic changes invasively. The Chronicle device allows pulmonary artery pressure to be measured continuously and an early trial (COMPASS) suggested that it might be helpful [14]. A more promising technique, perhaps, is the use of smaller devices implanted directly into the pulmonary artery and communicating using acoustic wireless communication [15]. In the CHAMPION trial [16], 550 patients were randomised to have a CardioMEMS device or usual care. The device was used to measure pulmonary artery pressure once a day: it has no internal power source, but uses externally applied radiofrequency energy. Its use was associated with a 30% reduction in the primary efficacy end point of hospitalisation for heart failure at 6 months. It is not, of course, the devices that improve outcome, but the changes in treatment that follow from device readings. In COMPASS [14] and CHAMPION [16], for example, patients with the device were receiving higher doses of medication to treat heart failure.

The final stage in the evolution of remote monitoring is likely to be to further empowerment of the patient. The devices can be used to transmit data to the person most concerned with the disease—the patient—who can then use the information to make daily changes to his or her treatment. In HOMEOSTASIS, 40 patients with severe heart failure were implanted with a device measuring left atrial pressure and made changes to treatment based on the readings using a preprogrammed hand-held patient advisor module [17]. It is impossible to draw firm conclusions from such a small observational study, but while diuretic treatment fell as a result of the intervention, β blocker and ACE inhibitor/ARB treatment increased. At the same time, mean left atrial pressure fell and there did seem to be a reduction in clinical events.

Invasive monitoring leads to an increase in prescription of medical treatment for heart failure, which highlights another nagging question: although we have clinical trial results to guide us towards 'target' doses of, for example, β blockers and ACE inhibitors, how are we to know how much is enough? One possible guide is the use of natriuretic peptides: perhaps treatment should continue to be increased until the natriuretic peptide level is normal. Some small studies point in that direction, others do not: but there is evidence of publication bias in a meta-analysis [18]. A recent single-centre trial in 364 patients with heart failure showed that treatment guided by N-terminal pro-brain natriuretic peptide was associated with a 1-year mortality identical to treatment guided by a clinical score [19]. The finding lends some weight to the argument against biomarker-guided treatment but the question will only be resolved by a definitive large trial.

Epidemiology

Heart failure with a normal ejection fraction

Heart failure with a normal ejection fraction (HeFNEF) remains enigmatic. Epidemiology suggests that it is common [20,21], perhaps accounting for half of the cases of heart failure. However, researchers recruiting patients to trials have often found it extremely difficult to identify suitable patients. No clinical trial has as yet identified any successful treatment for HeFNEF and some are sceptical of its existence as a single, well-defined entity [22,23]. Problems arise because, at least in part, breathlessness is very common in older people and because some of the diastolic echocardiographic changes thought to indicate that the heart is failing are simply consistent with ageing.

One possibility that has been under-researched is that HeFNEF is more obviously a condition appreciated during exercise, and echocardiographic measurements during exercise may highlight diastolic abnormalities [24]. An important observation from a study of echocardiography and exercise of over 400 patients with possible HeFNEF [25] was that very few—possibly as few as 3%—actually had heart failure.

Holland and colleagues [25] emphasised the importance of measuring the ratio between E and E' as an index of left ventricular filling pressure, but others have concentrated on much more subtle abnormalities of both systole and diastole in patients with HeFNEF that worsen with exertion [26]. Impaired left atrial function during exercise may also contribute [27].

While it remains a very active area of research, the cardinal problem with HeFNEF and the main reason it has no (proven) treatment is the absence of a satisfactory case definition. The incorporation of natriuretic peptides into the diagnostic pathway for HeFNEF should help as a raised level makes it more certain that the heart is the cause of any symptoms. However, natriuretic peptides may show that there has been considerable overdiagnosis of HeFNEF in the past. Potentially relevant in this respect is the recent analysis of mode of death data from I-Preserve: in patients with HeFNEF, death from heart failure was surprisingly rare, the majority succumbing to other cardiovascular events [28].

Treatment

Neurohormonal manipulation

ACE inhibitors, ARBs and β blockers, are of course, the mainstays of medical treatment for patients with chronic heart failure. ACE inhibitors or ARBs should be given to all patients with left ventricular systolic dysfunction, regardless of symptom class, and there is general appreciation that the highest tolerated dose should be used, side effects permitting. Evidence for this approach comes from trials such as ATLAS [29], in which patients randomised to higher-dose lisinopril fared better than those receiving a lower dose.

There has been little evidence that a high dose of ARBs is better until the HEAAL study [30], in which 3846 patients with heart failure and left ventricular ejection fraction <40% and who were intolerant of ACE inhibitors were randomised to receive high-dose (150 mg) or low-dose (50 mg) daily losartan. After a median 4.7 years' follow-up there was a lower rate of deaths or hospitalisation for heart failure in the high-dose group (HR=0.90, 95% CI 0.82 to 0.99; p=0.027). Thus it does thus seem that up-titrating ARB doses confers clinical benefit.

With RALES [31] (spironolactone) and EPHEsus [32] (eplerenone), aldosterone blockade has also become important, with the proviso that aldosterone blockade has not been shown to be beneficial in patients with mild heart failure, at least until recently. In EMPHASIS-HF [33], 2737 patients with heart failure due to systolic dysfunction and New York Heart Association (NYHA) class II symptoms were randomised to eplerenone (up to 50 mg daily) or placebo, in addition to standard treatment. There was a 37% reduction in the risk of the primary end point (cardiovascular death or hospitalisation for heart failure) in the eplerenone group, at the cost of a small increase in the risk of hyperkalaemia. It seems likely that guideline groups will now recommend the use of eplerenone in all those with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.

A problem with the more widespread use of aldosterone antagonists is that the risk of life-threatening hyperkalaemia may increase. Certainly after the RALES report, there was a rapid uptake of spironolactone usage resulting in a marked increase in morbidity and mortality from hyperkalaemia [34]. A possible approach to preventing hyperkalaemia is to use potassium-binding resins. In PEARL-HF [35], 105 patients with heart failure and a history of hyperkalaemia which had interfered with medical treatment, or who had chronic kidney disease, were recruited. The potassium binder, RLY5016, was given in addition to spironolactone and led to a marked reduction in the risk of hyperkalaemia compared with placebo (7.3% vs 24.5%, p=0.015); and a higher proportion of patients reaching spironolactone 50mg/day (91% vs 74%, p=0.019). These are encouraging data, but lead to the obvious unanswered question: to what extent is the benefit of aldosterone antagonism mediated by hyperkalaemia? If the answer is 'most', or 'all', then potassium binding may not have much to offer.

Ivabradine

The mechanism by which β blockers mediate their beneficial effects is not clear, but has long been thought to be related to their ability to reduce heart rate [36,37]. Ivabradine reduces heart rate by reducing sinus node discharge rate while having no other haemodynamic effect and might thus both test the heart rate hypothesis and provide an alternative for patients intolerant of β blockers.

In SHIFT [38], 6558 patients with heart failure and a low ejection fraction and who were in sinus rhythm with a heart rate of at least 70 beats/min were randomised to receive ivabradine or placebo in addition to usual treatment (including β blocker, where tolerated). Ivabradine was associated with an 18% reduction in the primary end point (cardiovascular death or hospital admission for worsening heart failure), driven mainly by a reduction in hospital admission.

The findings of SHIFT have been much discussed. It is important to point out that the benefits of ivabradine were much more striking in those with a higher resting heart rate [38,39], and that although around 90% of patients were taking a β blocker at baseline, only 23% were taking a target dose, only 49% were receiving $\geq 50\%$ of a target dose and 16% were receiving a β blocker not shown to be beneficial.

The SHIFT findings do suggest that there is a role for ivabradine in patients with chronic heart failure, but it is not a substitute for β blocker use. There is an enormous body of evidence supporting the use of β blockers, which improve mortality as well as hospitalisation. Ivabradine should be considered only in those patients who still have a resting heart rate above 70 despite maximally tolerated doses of β blockers (or perhaps used in patients truly intolerant of β blockers). Data from 'real-world' populations of patients with heart failure suggest that the proportion of patients who might be eligible is low, perhaps around 5% [40].

Iron

Is iron deficiency a target for treatment? Anaemia is very common in patients with heart failure [41], but iron deficiency without anaemia is also common. The best way to manage iron deficiency is not clear: oral iron treatment is widely believed to be ineffective, yet intravenous iron treatment is also thought to be difficult or dangerous. However, a new generation of intravenous iron preparations is now available which allows both rapid and safe administration of iron to patients.

Some preliminary studies suggested that intravenous iron repletion might lead to an improvement in exercise capacity [42], and the FAIR-HF study was designed to see if iron might be beneficial in a larger group of patients [43]. Four hundred and fifty-nine patients were randomised 2:1 to receive iron or placebo infusions (with only the patient blind to treatment). After 6 months, there was an improvement in

patient self-reported global assessment (50% 'much or moderately improved', compared with 28% of patients in the placebo group) as well as in secondary end points, including distance covered in a 6 min walk test (about 40 m increase compared with no change in the placebo group). There were similar improvements regardless of starting haemoglobin.

The results have to be treated with some caution: FAIR-HF was not a large trial, blinding was difficult and the end points were to a varying degree subjective. Nevertheless, iron treatment appeared safe and is now an option for patients who remain symptomatic despite medical treatment. An absolutely essential question to answer, though, is the extent to which patients with heart failure should be further investigated for an underlying cause for any iron deficiency, a question not dealt with by FAIR-HF.

Another possible approach for correcting anaemia in heart failure is the use of erythropoiesis-stimulating proteins. A meta-analysis of six randomised controlled trials found that treatment was associated with a significantly lower risk of hospitalisation compared with placebo [44]. Mortality was unaffected. These outcomes are in contrast with studies in cancer and kidney disease and prompted the authors to a call for a large phase III morbidity and mortality trial of anaemia correction with erythropoiesis-stimulating proteins in patients with chronic heart failure.

Metabolic manipulation

The energy-generating processes of the failing cardiac myocyte are abnormal. Some investigators have focused on substrate use: fatty acid metabolism produces a lower yield of ATP for each molecule of oxygen consumed than glucose metabolism (although fatty acid oxidation yields more ATP per mole) and so it makes sense to try to switch metabolism from fatty acids to glucose [45].

Various approaches have been tried: perhexiline, for example, blocks mitochondrial free fatty acid uptake by inhibiting carnitine palmitoyltransferase. In a small study, perhexiline led to improvements in exercise capacity and left ventricular function and more rapid recovery of phosphocreatine after exercise.⁴⁶ Trimetazidine inhibits lipid β -oxidation and its use has been associated with both an increase in left ventricular ejection fraction and reduction in resting energy expenditure (known to be high in heart failure) [47]. A meta-analysis of the available data for trimetazidine [48] even suggests that its use might improve mortality and it is surely time for a large-scale trial of metabolic modulators.

Cardiac resynchronisation therapy

Cardiac resynchronisation therapy (CRT: or biventricular pacing) is one of the most exciting new developments for patients with chronic heart failure and left bundle branch block (LBBB) introduced in recent years. Particularly important is its effect on reducing mortality [49], but around two-thirds of patients get marked symptomatic benefit from their devices [50]. That one-third do not has led to the concept of the 'non-responder' to CRT. How to define 'non-response' varies from paper to paper, with some using symptomatic criteria and others using measures of left ventricular function. What has proved difficult to answer is whether 'non-response' is related to lack of mortality benefit.

A great deal of time and effort has been expended on trying to identify which patients might benefit from CRT. The severity of symptoms does not seem to matter greatly: those with modest symptoms appear to gain as much mortality benefit as those with worse NYHA class of symptoms [51]. In MADIT-CRT [52], 1820 patients with NYHA class I or II symptoms and LBBB were randomised 2:1 to receive CRT (or not) in addition to a defibrillator. There was a 34% reduction in the risk of death or a heart failure event (defined as congestion treated either with intravenous treatment (diuretics, nesiritide or inotrope) for more than 2 h, regardless of the setting, or: with an increased heart failure regimen during formal hospital admission). The reduction in risk was driven by a reduction in heart failure events. In RAFT [53], which included 1438 patients with mild (NYHA class II) symptoms, CRT added to a defibrillator led to a reduction in the rate of death and hospitalisation for heart failure.

Another possible selection criterion is the presence of dyssynchrony on some form of cardiac imaging. Underlying this approach is the assumption that CRT works by improving ventricular coordination, which in turn must in some way be measurable. However, of the large, randomised trials showing a mortality benefit for CRT, none used measures of dyssynchrony as an entry criterion other than a minority of patients in CARE-HF. Vigorous efforts to prove the robustness of any of the very many potential measures of dyssynchrony have failed thus far, with the PROSPECT study of nearly 500 patients being the largest available set of data [54]. There was poor reproducibility of the measures, none of which related strongly to the assessment of response.

The only selection criteria consistently shown to be related to outcome are electrocardiographic. It is a commonplace observation that the mean QRS duration in the mortality trials of CRT was around 150 ms and where it has been analysed, the broader the QRS, the greater the benefit. Subgroup analysis of PROSPECT showed some symptomatic benefit for CRT in patients with mechanical dyssynchrony and a narrow QRS complex [55] and similar findings have been reported in small single-centre trials [56]. There is no doubt, however, that the benefits of CRT are largely confined to patients with left bundle branch block [53], and it may even be that benefit is restricted to those with a QRS >150ms [57].

Similarly, while small non-randomised studies have reported variable benefit of CRT for patients in atrial fibrillation (AF), there is almost no evidence to support the practice from randomised trials [58]. The few trials that included patients in AF showed no benefit with CRT [53]. Although the European Society of cardiology guideline updates suggest that CRT might be considered in patients in AF [59], the class of recommendation was only IIa, level B or C.

What should all this mean in practice? CRT should certainly be considered for all patients with left ventricular systolic dysfunction and symptomatic heart failure who are in sinus rhythm and have left bundle branch block. CRT might be tried for those patients with intractable symptoms and AF (and left bundle branch block), but only if the ventricular rate is well controlled to maximise pacing. Better still, restoration of sinus rhythm in such patients may improve both quality of life and LV function [60] while ensuring a more favourable response to CRT.

A more far-reaching question is whether patients with a standard bradycardia pacing indication would benefit from biventricular pacing. A small study using echocardiographic end points suggested that biventricular pacing was associated with less deterioration in left ventricular function [61], but whether widespread use of biventricular pacing is indicated will have to await the outcome of larger outcome studies.

Exercise training

The case for exercise training as a standard part of the management of patients with chronic heart failure has been building over several years [62]. Training undoubtedly improves patients' symptoms and several of the predictors of an adverse prognosis [63]. Mounting a properly powered survival study has proved difficult, not least because of the problems of blinding and the difficulty of cross-overs.

The HF-ACTION study managed to recruit 2331 patients randomised to usual care or an intensive training regimen (36 supervised 30 min sessions three times a week, followed by home exercise five times a week at moderate intensity for 40 min) [64]. Although the primary end point of all-cause mortality and hospitalisation was no different between the two groups at a median follow-up of 30 months, there was a signal that training might be beneficial as after adjustment for baseline differences in predictors of outcome, training was associated with an 11% reduction in the primary end point. More importantly, perhaps, training was associated with a marked improvement in quality of life, which appeared early during the intervention and continued throughout the course of the study [65].

It is still unclear whether the *type* of training stimulus is important: most evidence relates to aerobic training. A recent systematic review of trials of resistance training found that the quality of the studies has been poor and effects were inconclusive for quality-of-life outcomes [66].

Incorporating exercise training into standard heart failure management is difficult [62]. Compliance will always be a challenge—even in HF-ACTION, and after a year, patients' compliance with exercise was only about 80%. Although home exercise is safe [64], initial supervision may be helpful for both patients and their carers and the resource implications are substantial. Whether a training programme is possible for many patients, who may be elderly, frail and have multiple comorbidities, is debatable. Nevertheless, patients can be reassured that exercise is safe and will improve their symptoms.

Revascularisation

The commonest cause of heart failure is underlying ischaemic heart disease. However, there is no good evidence that treatments directed at ischaemia with, for example, statins [67], are beneficial, despite the intuitive feeling that treating ischaemia should be effective. One of the more challenging questions has been whether revascularisation for patients with heart failure and no angina might be beneficial. Observational studies suggest that revascularisation might indeed improve prognosis, particularly in those with demonstrable viability on functional testing [68], but we now have two randomised trials that examine the problem directly.

In HEART [69], patients with heart failure and viable but dysfunctional myocardium were randomised to two strategies of care: conservative management or angiography with a view to revascularisation. There was no difference in survival between the two groups at 59 months. Although the trial recruited slowly and only 138 of the planned 800 patients were enrolled, there was no signal suggesting benefit.

STICH [70] included 1212 patients with an ejection fraction $\leq 35\%$ who were considered suitable for coronary artery bypass grafting (CABG). The patients were randomised to CABG or continued medical treatment. Over a median follow-up of 56 months, there was no difference in all-cause mortality, the primary end point, between the treatment groups. The combined end point of all-cause mortality and cardiovascular hospitalisation was reduced in the CABG group, but the analysis excludes hospitalisation for the original operation, which is scarcely a negligible event: the 60 hospitalisations prevented by CABG required 555 hospitalisations for the CABG procedure itself [71]. There were more deaths in the CABG group for more than 2 years after randomisation, emphasising that this is not a benign intervention.

Together, HEART and STICH show that there is, at most, a marginal benefit for revascularisation in patients with heart failure and underlying ischaemic heart disease. How the results relate to clinical practice is not clear: in STICH, the average age of patients was around 60, resting heart rate was >70 (suggesting, perhaps, inadequate β blockade) and fewer than 10% had 'chronic renal insufficiency' (creatinine is not reported in the paper). Despite the enormous effort expended to answer the question, it is still not clear whether revascularisation is helpful for patients with heart failure.

Acute heart Failure

After many years of clinical trials in patients with chronic heart failure, there has been renewed interest in the problem of acute heart failure—in part, driven by the availability of new drugs as potential treatments.

One of the most widely used new treatments for acute heart failure has been nesiritide, licensed for use in the USA, largely as a result of trials showing some improvement in haemodynamics [72]. It has always seemed a little strange from a European perspective that nesiritide has been so widely used and the

European Medicines Agency did not allow its use in the EU. A 7000 patient trial comparing nesiritide with placebo in addition to standard treatment has now been completed [73]. No statistically significant difference in symptoms scores was found between the two groups, or in rehospitalisation or death at 30 days.

Another agent for possible use in patients with acute heart failure is rolofylline, an adenosine antagonist. Rolofoylline might help to prevent decline in renal function with diuretic treatment by interrupting glomerulotubular feedback. However, in a 2000 patient study, rolofylline had no effect on the primary end point (a composite 'treatment success' score), renal function or mortality [74,75].

Taken together, the trials of rolofylline and nesiritide highlight the importance of using clinical trials appropriately to drive the evolution of treatment. Reliance on relatively small trials with inappropriate end points led to the nesiritide debacle, whereas investigation of rolofylline followed an appropriate sequence with early small-scale studies informing the design of a properly powered endpoint study.

The correct diuretic dosing regimen for patients admitted with fluid retention has often been a controversial question and the DOSE trial [76] was designed to help guide this aspect of acute heart failure management. Three hundred and eight patients with fluid retention due to heart failure were randomised to receive furosemide either as a bolus every 12 h or by continuous infusion: both were given as either low or high dose. There were two co-primary end points: patients' global symptom assessment over 72 h and change in creatinine level from baseline to 72 h.

No significant difference was found between bolus and infusion regimens, but a small (and statistically non-significant) greater improvement in symptoms in the high-dose versus low-dose groups was seen. The high-dose groups had a substantially greater diuresis.

It can be difficult directly to compare practice in the USA with Europe. Typically, patients with acute heart failure are in hospital for around 5 days in the USA, but 11 days in Europe and any acute weight loss during admission (presumably reflecting fluid loss) is very much smaller, implying that patients are admitted in the USA with very much less fluid overload than in Europe. Whether there are differences between furosemide given by bolus or continuous infusion over a longer time scale cannot be addressed by DOSE, but the message that high doses of furosemide (defined here as 2.5 times the patient's usual oral dose) cause a greater diuresis is clear.

აღმანახი 2011; გულის უკმარისობა ენდრიუ ლ. კლარკი "ქესლ პილის" პოსპიტალი, გაერთიანებული სამეფო

პრაქტიკოსი ექიმებისათვის წარმოდგენილ ნაშრომში დეტალურადაა განხილული გულის უკმარისობის სინდრომის თავისებურებანი და მათი მართვის უახლესი სტრატეგიები.

Reference:

1. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, et al; National Heart Failure Audit Team for England and Wales. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009; *Heart* 2011;97:876-86.
2. National Heart Failure Audit. Report for 2009/10. http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services-/NCASP/audits%20and%20reports/NHS_National_Heart_Failure_Audit_09_INTE-RACTIVE.pdf (accessed Jul 2011).
3. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, et al; Trends in comorbidity, disability and polypharmacy in heart failure. *AM J Med* 2011; 124:136-43.
4. Gurwitz JH, Golderg RJ. Age-based exclusions from cardiovascular clinical trials: implications for elderly individuals (and for all of us): comment on "the persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure". *Arch Intern Med* 2011;171:557-8.
5. National Institute for Clinical Excellence. *Chronic Heart Failure. Clinical Guideline 108*. National Institute for Clinical Excellence, London, UK 2010
6. Al-Mohammed A, Maut J. The diagnosis and management of chronic heart failure: review following the publication of the NICE guidelines. *Heart* 2011; 97:411-16.
7. Joynt KE, Orav EJ, Jha AK. The association between hospital volume and processes, outcomes and costs of care for congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2011;154:94-102.

8. Macgowan GA, Parry G, Schueler S, et al; The decline in heart transplantation in the UK. *BMJ* 2011;342:d2483.
9. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al; Guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520-7.
10. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, et al; OPTIMA trial. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009; 95:807-12.
11. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al; Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD007228.
12. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al; Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2301-9.
13. Koeber F, Winkler S, Schieber M, et al; Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011;123:1873-80.
14. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al; COMPASS-HF Study Group. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1073-9.
15. Hoppe UC, Vanderheyden M, Sievert H, et al; Chronic monitoring of pulmonary artery pressure in patients with severe heart failure: multicentre experience of the monitoring Pulmonary Artery Pressure by Implantable device Responding to Ultrasonic Signal (PAPIRUS) II study. *Heart* 2009;95:1091-7.
16. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658-66.
17. Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al; Hemodynamically Guided Home Self-Therapy in Severe Heart Failure Patients (HOMEOSTASIS) Study Group. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation* 2010;121:1086-95.
18. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, et al; Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009;158:422-30.
19. Lainchbury JG, Troughton RW, Stangman KM, et al; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:53-60.
20. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al; Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
21. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al; Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355:260-9.
22. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003;107:656-8.
23. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:240-8.
24. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, et al; Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2011;97:964-9.
25. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH; Contribution of exercise echocardiography to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Heart* 2010;96:1024-8.
26. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al; The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:36-46.
27. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al; Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart* 2010;96:1017-23.

28. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, et al; I-Preserve Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010;121:1393-405.
29. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-8.
30. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al; The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
32. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
33. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
34. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al; Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
35. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al; PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32:820-8.
36. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1104-6.
37. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43f-49f.
38. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
39. Bohm M, Svedberg K, Komajda M, et al; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
40. Cullington D, Goode KM, Cleland JGF, et al; How many patients with chronic heart failure might be suitable for ivabradine? *Heart* In press.
41. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, et al. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004;147:924-30.
42. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-12.
43. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
44. van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL Jr, et al. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009;95:1309-14.
45. Beadle RM, Frenneaux M. Modification of myocardial substrate utilisation: a new therapeutic paradigm in cardiovascular disease. *Heart* 2010;96:824-30.
46. Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation* 2005;112:3280-8.
47. G Fragasso, A Salerno, G Lattuada, et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart*. Published Online First: 23 June 2011. doi:10.1136/hrt.2011.226332.

48. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278–86.
49. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–49.
50. Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the Cardiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009;157:457–66.
51. Cleland JG, Freemantle N, Daubert JC, et al. Long-term effect of cardiac resynchronisation in patients reporting mild symptoms of heart failure: a report from the CARE-HF study. *Heart* 2008;94:278–83.
52. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38.
53. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95.
54. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–16.
55. van Bommel RJ, Gorcsan J 3rd, Chung ES, et al. Effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure having a narrow QRS Complex enrolled in PROSPECT. *Heart* 2010;96:1107–13.
56. Foley PW, Patel K, Irwin N, et al. Cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart* 2011;97:1041–7.
57. I Sipahi, TP Carrigan, DY Rowland, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. Published Online First: 20 June 2011. doi:10.1001/archinternmed.2011.247.
58. Lavalle C, Ricci RP, Santini M. Atrial tachyarrhythmias and cardiac resynchronisation therapy: clinical and therapeutic implications. *Heart* 2010;96:1174–8.
59. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–87.
60. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95:924–30.
61. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–34.
62. Conraads VM, Beckers PJ. Exercise training in heart failure: practical guidance. *Heart* 2010;96:2025–31.
63. Rees K, Taylor RS, Singh S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003331.
64. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–50.
65. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1451–9.
66. Spruit MA, Eterman RM, Hellwig VA, et al. Effects of moderate-to-high intensity resistance training in patients with chronic heart failure. *Heart* 2009;95:1399–408.
67. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–61.

68. Rizzello V, Poldermans D, Biagini E, et al. Prognosis of patients with ischaemic cardiomyopathy after coronary revascularisation: relation to viability and improvement in left ventricular ejection fraction. *Heart* 2009;95:1273–7.
69. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011;13:227–33.
70. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al; for the STICH Investigators. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–16.
71. Cleland JG, Freemantle N. Revascularization for patients with heart failure. Inconsistencies between theory and practice. *Eur J Heart Fail* 2011;13:694–7.
72. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531–40.
73. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32–43.
74. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al; PROTECT Investigators and Committees. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:1419–28.
75. Voors AA, Dittrich HC, Massie BM, et al. Effects of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline on renal function in patients with acute heart failure and renal dysfunction: results from PROTECT (Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1899–907.
76. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.

Almanac 2011: Acute Coronary Syndromes. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Charles Knight, Adam D Timmis

Barts and the London School of Medicine and Dentistry London Chest Hospital, London, UK

Competing interests None

Provenance and peer review Commissioned; internally peer reviewed.

This overview highlights some recent advances in the epidemiology, diagnosis, risk stratification and treatment of acute coronary syndromes. The sheer volume of new studies reflects the robust state of global cardiovascular research but the focus here is on findings that are of most interest to the practising cardiologist.

Incidence and mortality rates for myocardial infarction are in decline, probably owing to a combination of lifestyle changes, particularly smoking cessation, and improved pharmacological and interventional treatment. Troponins remain central for diagnosis and new high-sensitivity assays are further lowering detection thresholds and improving outcomes. The incremental diagnostic value of other circulating biomarkers remains unclear and for risk stratification simple clinical algorithms such as the GRACE score have proved more useful.

Primary PCI with minimal treatment delay is the most effective reperfusion strategy in ST elevation myocardial infarction (STEMI). Radial access is associated with less bleeding than with the femoral approach, but outcomes appear similar. Manual thrombectomy limits distal embolisation and infarct size while drug-eluting stents reduce the need for further revascularisation procedures. Non-culprit disease is best dealt with electively as a staged procedure after primary PCI has been completed. The development of antithrombotic and antiplatelet regimens for primary PCI continues to evolve, with new indications for fondaparinux and bivalirudin as well as small-molecule glycoprotein (GP)IIb/IIIa inhibitors. If timely primary PCI is unavailable, fibrinolytic treatment remains an option but a strategy of early angiographic assessment is recommended for all patients.

Non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) is now the dominant phenotype and outcomes after the acute phase are significantly worse than for STEMI. Many patients with NSTEMI remain undertreated and there is a large body of recent work seeking to define the most effective antithrombotic and antiplatelet regimens for this group of patients. The benefits of early invasive treatment for most patients are not in dispute but optimal timing remains unresolved.

Cardiac rehabilitation is recommended for all patients with acute myocardial infarction but take-up rates are disappointing. Home-based programmes are effective and may be more acceptable for many patients. Evidence for the benefits of lifestyle modification and pharmacotherapy for secondary prevention continues to accumulate but the argument for omega-3 fatty acid supplements is now hard to sustain following recent negative trials. Implantable cardioverter-defibrillators for patients with severe myocardial infarction protect against sudden death but for primary prevention should be based on left ventricular ejection fraction measurements late (around 40 days) after presentation, earlier deployment showing no mortality benefit.

Incidence and mode of presentation

Temporal trends for the global coronary epidemic vary by region but in most developed countries mortality is in decline [1]. Lifestyle adjustments have contributed to this decline—most recently, the implementation of comprehensive smoke-free legislation in many countries that has already caused significant reductions in acute coronary events [2]. Smoking, a potent thrombogenic stimulus, is a major determinant of STEMI [3] and a recent analysis from Kaiser Permanente in California—where smoke-free legislation is strictly enforced—showed a 62% decline in STEMI between 1999 and 2008 while NSTEMI increased by 30% [4]. Overall, there was a 24% reduction in hospitalisations for acute coronary syndromes despite lowering of diagnostic thresholds by sensitive troponin biomarkers [5]. This was accompanied by improvement in the age- and sex- adjusted 30-day mortality from 10.5% in 1999 to 7.8% in 2008. Increasing rates of interventional management no doubt contributed to the improved outcomes but parallel increases in plaque-stabilising treatment with high-dose statins must also have played a role [6] because vulnerable thin-cap fibroatheromas, often remote from the infarct-related artery and unrelated

to stenosis severity, are the sites at which recurrent plaque events usually occur[7,8].

Diagnosis

Diagnostic definitions of acute coronary syndromes are internationally agreed based on troponin release and symptomatic, electrocardiographic, or functional criteria[9].

Troponins

Demonstration of a changing troponin concentration in the first 24 h with at least one value above the decision limit is central to the diagnosis of acute myocardial infarction. Now available are high-sensitivity troponin assays permitting significant reductions in the threshold for detection. An early study evaluated four high-sensitivity assays in 718 patients with suspected acute coronary syndrome, 17% of whom had acute myocardial infarction. Diagnostic performance was excellent, the area under the receiver operator curves ranging from 0.95 to 0.96 compared with 0.90 for the standard assay [10]. The implications for cardiac outcomes and clinical management were assessed in a more recent study in which high-sensitivity troponin I was measured in 1038 patients with suspected acute coronary syndrome [11]. Values below the previous limit of detection (0.20 ng/ml)—conventionally considered ‘normal’—showed graded association with death or non-fatal myocardial infarction, with rates of 7% and 39% for troponin concentrations of <0.05 ng/ml and 0.05–0.19 ng/ml, respectively. When the investigators lowered the diagnostic threshold to 0.05 ng/ml in a further 1054 patients, communicating troponin values to clinicians, the risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with troponin concentrations 0.05–0.19 ng/ml was reduced from 39% to 12%. The investigators concluded that lowering the diagnostic threshold by clinical application of high-sensitivity troponin assay has the potential to identify many high-risk individuals with suspected acute coronary syndrome and produce major improvements in their prognosis.

Other diagnostic biomarkers

Studies evaluating new biomarkers for the early diagnosis of myocardial infarction have been the subject of a recent systematic review [12]. The quality of these studies has often been poor with only 16% providing any information about incremental value compared with other diagnostic data. Myoglobin, for example, appears to be useful to rule out myocardial infarction in the first 6 h but evidence that it adds value to clinical symptoms, ECG and troponin testing is limited. Of the new diagnostic biomarkers, ischaemia-modified albumin and heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) showed initial promise, but already a meta-analysis has concluded that H-FABP does not fulfil the requirements needed for early diagnosis when used as a stand-alone test and called for evidence that it adds to clinical evaluation and other diagnostic tests [13].

Point-of-care diagnosis with a panel of biomarkers

Whether biomarker panels have a specific role for early diagnosis of myocardial infarction in the emergency room has been evaluated in two recent studies, both using a point-of-care panel of troponin I, creatine kinase-MB (CK-MB) and myoglobin. RATPAC recruited 2243 patients with suspected myocardial infarction and randomised them to standard care or panel evaluation on admission to the emergency room and 90 min later [14]. Point-of-care panel evaluation was associated with a 32% rate of ‘successful’ (no re-attendance with major coronary events) discharge from the emergency room, compared with 13% for standard care; hospital bed use was unaffected. However, a substudy to examine the diagnostic efficiency of the individual cardiac markers and their accuracy for the final diagnosis of acute myocardial infarction showed that point-of-care myoglobin and CK-MB did not provide further diagnostic information over that provided by troponin I for early diagnosis or exclusion of myocardial infarction [15]. ASPECT was an observational study of 3582 patients in which an accelerated diagnostic panel (ADP) of TIMI score, coupled with the point-of-care panel of biomarkers and ECG findings, identified 352 as low risk [16]. Only three of these patients went on to experience a major adverse cardiac event, making the ADP a highly sensitive rule-out for myocardial infarction in low-risk patients, as reflected by a negative predictive value of 99.1%. However, there was no control group in ASPECT, nor an analysis of the incremental value offered by individual components of the biomarker panel. Based on the RATPAC subgroup analysis, therefore, it seems clear that troponin remains the most useful biomarker for diagnosis of myocardial infarction in the emergency room and current evidence is insufficient to advocate biomarker panels for this purpose.

Electrocardiogram

Guideline recommendations are for urgent reperfusion therapy according to STEMI pathways in patients with suspected myocardial infarction presenting with left bundle branch block (LBBB). However, a retrospective analysis of 892 patients in a Mayo Clinic STEMI registry, found that of the 36 who

presented with new LBBB, only 12 (33%) had a final diagnosis of acute myocardial infarction [17]. These data show that LBBB is of limited diagnostic utility in suspected myocardial infarction and provide a case for new diagnostic strategies in this high-risk group. Also at high risk are patients with acute myocardial infarction caused by proximal left anterior descending coronary artery (LAD) occlusion. A report that this may be associated with a distinct ECG pattern has now been confirmed in a series of 35 patients who underwent primary PCI of the LAD, all of whom showed ST-segment depression at the J-point with up-sloping ST segments and tall, symmetrical T-waves in the precordial leads of the 12-lead ECG [18,19]. The authors recommend that this ECG pattern in patients presenting with suspected myocardial infarction should prompt triage for immediate reperfusion therapy.

Imaging

Echocardiography provides the most readily available imaging modality for acute phase diagnosis of myocardial infarction by identifying new left ventricular regional wall motion abnormality. A new diagnostic application for identifying those patients with NSTEMI who have complete coronary occlusions was recently described [20]. In such patients, circumferential strain measured within 1 h of admission was independently diagnostic, values $\geq 10\%$ showing 90% sensitivity and 88% sensitivity for angiographic coronary occlusion. The authors suggest that strain measurements in the acute phase of NSTEMI might be used for triaging patients for immediate reperfusion therapy.

Risk stratification

The risk of death and other ischaemic events in patients with acute coronary syndromes varies considerably across diagnostic phenotypes. Objective criteria to quantify risk are now increasingly used to guide treatment and determine prognosis.

Clinical factors

Clinical factors are used intuitively by clinicians. They recognise that risk increases with age and shows important gender differences—young women with STEMI, for example, having a 15–20% higher mortality risk than men [21]. ECG criteria [22] and routine biochemistry are also used for risk stratification, outcomes worsening with admission hyperglycaemia and also it seems with admission hypoglycaemia [23,24]. Despite clinicians' reliance on clinical assessments of risk it is now clear that they often get it wrong and a recent study has shown little association with objective measures of risk using validated risk scores [25].

Diagnostic biomarkers

Increasing troponin release in NSTEMI is associated with a proportionate increase in the risk of lethal arrhythmias, cardiogenic shock, new heart failure and death [26]. C-reactive protein, the most widely studied prognostic biomarker, is also moderately predictive of adverse outcomes in acute coronary syndromes, a recent meta-analysis reporting a pooled RR of 2.18 (1.77 to 2.68) for the top (>10 mg/l) compared with the bottom (≤ 3 mg/l) category of values [27]. Generally speaking, however, individual biomarkers have yet to find a useful clinical role—a recent 5-year follow-up of patients with NSTEMI included in FRISC II reporting that none of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein, cardiac troponin I and estimated glomerular filtration rate provided incremental prognostic value to established risk indicators, except NT-proBNP for 6-week outcomes [28]. Combining multiple biomarkers may improve predictive power for adverse outcomes but confirmation of incremental value over established risk scores is still awaited [29].

Risk scores

Validated risk scores based on a range of readily available factors provide the most effective means of risk stratifying patients with acute coronary syndromes. The GRACE score is widely used and in a comparative validation study involving 100 686 cases of acute coronary syndromes its discriminative performance in predicting mortality compared favourably with a range of other risk models including PURSUIT, GUSTO-1, GRACE, SRI and EMMACE [30]. The GRACE score appears to have lost none of its clinical value with the availability of high-sensitivity cardiac troponin assays. In an international cohort of 370 patients with acute coronary syndromes, the area under the curve of the GRACE score was 0.87 and 0.88 for in-hospital and 1-year mortality, and addition of high-sensitivity cardiac troponin produced no improvement in the mortality prediction [31].

Primary percutaneous coronary intervention

The MINAP public report for England and Wales records that 70% of all patients with STEMI received reperfusion therapy in 2010/2011, of whom 81% received primary PCI [32]. The drive towards primary PCI, based on evidence of a sustained mortality benefit compared with fibrinolysis [33], has been

underpinned by the establishment of regional networks that have defined local standards of care and provided infrastructure for staffing heart attack centres [34,35].

Timely treatment is essential to maximise prognostic benefit [36,37] and important as it is to achieve door-to-balloon times within 90 min, other intrinsic delays within the healthcare process also need consideration. Thus, a Danish registry analysis of 6209 patients with STEMI found that ‘system delay’ (time from first contact with the healthcare system to the initiation of reperfusion therapy)—as well as door-to-balloon time—was a key modifiable risk factor, with an HR for mortality during the next 3.4 years of 1.22 (95% CI 1.15 to 1.29; $p < 0.001$) per 1 h increase in system delay [38]. The findings emphasise the importance of minimising transfer times from non-PCI hospitals and introducing policies of prehospital diagnosis to permit direct delivery of patients with STEMI to interventional centres. Also important are strategies to reduce the time it takes people with chest pain to call the emergency services. Women take significantly longer than men but, despite a US campaign to increase women’s awareness of their risk of heart disease, a recent study found it had no effect on the gender gap or the time it took women to call the emergency services [39].

Vascular access

Primary PCI by radial rather than femoral access is the preferred approach for an increasing number of operators [40]. Its main advantage appears to be a lower rate of bleeding complications—the randomised RIVAL trial of radial versus femoral access in 7021 patients with acute coronary syndromes reporting a trend towards lower bleeding rates at 30 days (0.7% vs 0.9%), associated with significantly lower rates of access-site complications, including large haematomas and pseudoaneurysms [41]. Findings were similar in a recent observational study of 1051 primary PCI cases with vascular complication rates of 0% and 1.9% for radial versus femoral access [42]. However, RIVAL found no outcome advantage for radial access, and femoral access is still preferred by many operators [43] because access is more predictable and procedure times may be shorter than with the radial approach [44,45].

Stenting

Concerns about stent thrombosis led to recommendations for bare metal stents in primary PCI but randomised trials have now confirmed important advantages for drug-eluting stents. The HORIZONS-AMI 3-year results showed lower rates of target lesion revascularisation for the 2257 patients randomised to paclitaxel-eluting stents than for the 749 patients randomised to bare metal stents (9.4% vs 15.1%) [46]. There was no difference by stent type in rates of death, reinfarction, stroke or stent thrombosis. Drug-eluting stents are, therefore, preferred in primary PCI but they commit the patient to a full 12 months of dual antiplatelet treatment and if urgent surgery is planned or there is a high risk of bleeding for other reasons bare metal stents should be chosen.

Culprit lesion versus multivessel PCI

The main purpose of primary PCI is to achieve reperfusion of jeopardised myocardium by reopening the culprit coronary artery. Whether it is safe or desirable to treat disease within non-culprit vessels during the primary PCI procedure or as a staged procedure afterwards has been the subject of recent investigation. A small randomised trial of 214 patients with multivessel disease found that adverse event rates during a mean follow-up of 2.5 years were higher with culprit PCI than with multivessel PCI whether performed during the primary PCI procedure or, better, as a staged procedure afterwards [47]. This trial has now been included in a meta-analysis of four prospective and 14 retrospective studies involving 40 280 patients, which came to a similar conclusion in showing that staged PCI was associated with lower mortality compared with culprit PCI [48]. However, multivessel PCI during the primary procedure was associated with the highest mortality. A post hoc analysis of the HORIZONS-AMI trial also found that staged PCI was associated with lower 1-year mortality compared with culprit PCI (2.3% vs 9.2%) [49]. These data, are consistent in showing that multivessel disease is best dealt with electively as a staged procedure after the primary PCI procedure has been completed.

Thrombectomy

Thrombotic coronary occlusion is the pathological event triggering STEMI and provides the logic for adjunctive thrombectomy during primary PCI. A variety of devices have been developed for this purpose but the simplest, manual thrombus aspiration, has emerged as the best, with evidence of better reperfusion during the acute phase of STEMI translating into a survival advantage at 1 year compared with conventional primary PCI [50,51] MRI has confirmed that thrombus aspiration reduces microvascular obstruction during primary PCI and limits infarct size at 3 months [52]. A more recent analysis of pooled individual patient data from three randomised trials found that the trend for worsening myocardial

reperfusion with time from admission to primary PCI was effectively abolished by thrombus aspiration, suggesting particular benefits in the event of procedural delay [53]. More complex thrombectomy devices are not recommended for use in STEMI. Thus assessments of infarct size reduction in two trials—JETSTENT comparing Angiojet rheolytic thrombectomy with primary direct stenting and PREPARE comparing simultaneous proximal embolic protection and manual thrombus aspiration with manual thrombus aspiration—showed no significant benefit of these device strategies [54,55]. Consistent with this is a meta-analysis of thrombectomy trials showing that the mortality benefit for patients randomised to thrombus extraction is confined to patients treated with manual thrombectomy [56].

Antiplatelet strategies

Current recommendations are for loading doses of aspirin and clopidogrel immediately before primary PCI followed by maintenance treatment. Adjunctive treatment with GPIIb/IIIa receptor blockers provides more intensive platelet inhibition in the acute phase. The main purpose of treatment is to enhance thrombus resolution and to prevent recurrent thrombotic events, particularly stent thrombosis in the 9–12 months it takes for drug-eluting struts to endothelialise (1–3 months for bare metal struts). Newer, drugs that block the ADP P2Y₁₂ receptor more potently than clopidogrel are now available [57] and have been evaluated in combination with aspirin in patients undergoing primary PCI. In the TRITON-TIMI 38 trial of dual antiplatelet treatment, prasugrel reduced the primary outcome of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke compared with clopidogrel (6.5% vs 9.5%), but this was associated with a significantly greater risk of major bleeding, including fatal bleeding, raising important safety concerns [58]. Ticagrelor has also been evaluated against clopidogrel in a substudy of the PLATO trial and like prasugrel it proved more effective in reducing the primary outcome of cardiovascular death, myocardial infarction or stroke, although the absolute difference was small (9.0% vs 10.7%) [59]. Strikingly, however, there appeared to be enhanced bleeding, and ticagrelor now has a guideline recommendation for use in primary PCI, although its final place in the therapeutic arsenal must await cost-effectiveness and long-term safety studies.

Abciximab, given intravenously, has been the most widely used GPIIb/IIIa receptor blocker in patients with STEMI undergoing primary PCI. Benefits appear to be inversely related to inflammatory burden [60] and may be enhanced by intracoronary administration, a recent meta-analysis reporting improved clinical outcomes by this route [61] However, abciximab is expensive and there are now studies confirming non-inferiority of ‘small-molecule’ GPIIb/IIIa receptor blockers. Thus, investigators using the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry compared 2355 primary PCI patients who received eptifibatide with 9124 who received abciximab and found similar rates of death or myocardial infarction during 1-year follow-up (15.0% vs 15.7%) [62] In a smaller study, 427 patients randomised either to eptifibatide or abciximab showed comparable rates of complete ST-segment resolution [60] min after primary PCI (62.6% vs 56.3%) with no significant differences between cardiovascular outcomes [63]. In the On-TIME 2 trial, another small molecule compound, tirofiban, in combination with aspirin and clopidogrel, provided more effective platelet inhibition than aspirin and clopidogrel alone in patients undergoing primary PCI. The degree of platelet inhibition showed significant relationship with major adverse cardiac events, including stent thrombosis [64]. These findings have yet to penetrate international guidelines but many centres are now switching from abciximab to small-molecule compounds to reduce pharmacological costs.

Other antithrombotic drugs

Fondaparinux

Intravenous heparin during primary PCI further enhances thrombus resolution during primary PCI but ongoing treatment with low molecular weight heparin has now given way to fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor. A recent individual patient-level combined analysis of 26 512 patients from the OASIS 5 and 6 trials who were randomised to fondaparinux 2.5 mg daily or a heparin-based strategy has resolved uncertainty about the clinical value of fondaparinux in patients undergoing primary PCI by showing a better net clinical composite of death, myocardial infarction, stroke, or major bleeding (10.8% vs 9.4%; HR=0.87; p=0.008) in the subset of 19 085 patients treated invasively [65]. A similar benefit was found in patients treated conservatively. Fondaparinux is now widely used in preference to heparin in acute coronary syndromes.

Bivalirudin

Bivalirudin is a direct thrombin inhibitor that showed superiority to a combined regimen of heparin plus a GPIIb/IIIa inhibitor in HORIZONS-AMI, largely owing to a lower rate of major bleeding (4.9% vs

8.3%).⁶⁶ All-cause mortality at 30 days was also lower in the bivalirudin group, with persistent benefit after 3 years (5.9% vs 7.7%), assuring a guideline recommendation for bivalirudin in primary PCI [46]. It should be noted, however, that femoral artery access was used in 94.1% of the HORIZONS-AMI population and whether the reduction in bleeding with bivalirudin applies equally to centres where radial access is the preferred approach is not known.

Fibrinolytic treatment

Evidence that fibrinolysis is less effective than primary PCI in the emergency management of STEMI, has now been reinforced by evidence of reduced cost-effectiveness [67], yet a significant minority of patients in England and Wales continue to be treated with it.³² This may be justified if fibrinolysis can be delivered within 30 min after presentation when primary PCI is not immediately available, because treatment delays by either modality are associated with substantial increases in mortality.³⁶ This has provided justification for programmes of pre-hospital thrombolysis, particularly in rural regions where transport times are prolonged, but enthusiasm for this approach may now be diminished by evidence from the MINAP registry showing higher rates of reinfarction compared with in-hospital thrombolytic treatment for patients with STEMI [68]. The difference in reinfarction rates was only significant for tenecteplase (9.6% vs 6.4%), not reteplase, and was particularly marked when transport times exceeded 30 min. It was attributed to differences in the use of adjunctive antithrombotic treatment in the two treatment environments. Interestingly, bleeding complications were more common in the hospital environment where adjunctive antithrombotic treatment was more aggressive, consistent with recent data from RIKS-HIA showing that major bleeding complications among patients receiving fibrinolytic treatment continued to increase from 2001 to 2006 as antithrombotic treatments became more effective [69]. The availability of potent ADP P2Y₁₂ receptor blockers has raised further concerns about bleeding complications, and it was gratifying, therefore, that the PLATO trial substudy confirmed that event rates could be reduced with ticagrelor compared with clopidogrel without an increase in bleeding risk [70,71].

The role of invasive treatment after fibrinolytic treatment in STEMI has been clarified in two recent meta-analyses of small and medium-size trials comparing strategies of routine early angiography for all patients with deferred or ischaemia-guided angiography [72,73]. Both meta-analyses reported that routine early angiography was associated with reductions in the rates of recurrent myocardial infarction and death and this strategy is now recommended in international guidelines.

Non-ST-segment elevation myocardial infarction

NSTEMI has become the dominant mode of presentation for patients with acute myocardial infarction and in the recent analysis from Kaiser Permanente accounted for 66.9% of cases.⁴ There has been a perception that NSTEMI is relatively benign despite evidence that prognosis after 2 months becomes substantially worse than with STEMI [21,74]. This may explain the tendency of doctors to under-treat NSTEMI based on a mismatch between perceived and actual risk that distorts management decisions, perpetuating the 'treatment-risk paradox' [25]. Thus, despite a worse prognosis, patients with NSTEMI are less likely than patients with STEMI to receive optimal secondary prevention treatment [75]. Moreover, in a study of 13 489 NSTEMI admissions recorded in the MINAP registry, invasive management was associated with better outcomes but was applied inequitably, with lower rates in high-risk groups, including older patients, women and those with cardiac comorbidities [76].

Emergency management

Dual antiplatelet treatment with aspirin and clopidogrel is central to the management of NSTEMI [77]. The role of newer more potent ADP P2Y₁₂ receptor blockers remains undetermined, although ticagrelor looks promising, based on its ability to reduce ischaemic events compared with clopidogrel in NSTEMI as well as STEMI, without increasing the risk of bleeding [78]. Simultaneous treatment with fondaparinux is now recommended in preference to enoxaparin, based on the findings in OASIS 5 which compared these agents in 20 078 patients with acute coronary syndromes [79]. Patients randomised to fondaparinux showed a 50% reduction in major bleeding compared with enoxaparin, with no difference in the incidence of ischaemic events. The reduction in bleeding risk was comparable whether clopidogrel or GPIIb/IIIa receptor blockers were co-prescribed [80] and cost-effectiveness has now been confirmed [81]. Indications for bivalirudin in NSTEMI have been harder to define and although it has a licence for use in combination with aspirin and clopidogrel, this is based principally on its safety profile (lower bleeding risk), its efficacy for reducing ischaemic events being no greater than either heparin plus GPIIb/IIIa receptor blocker or bivalirudin plus GPIIb/IIIa receptor blockers [82].

The majority of patients with NSTEMI benefit from interventional management [83], but recent data suggest this could be delayed for at least 24 h unless continuing clinical instability unresponsive to GPIIb/IIIa receptor blockers calls for earlier action. Thus, in a randomised comparison of immediate versus deferred PCI in 251 patients, the incidence at 30 days of the primary end point, a composite of death, non-fatal myocardial infarction or unplanned revascularisation, was significantly higher in the group receiving immediate PCI (60% vs 39%) [84]. The difference persisted at 6 months' follow-up. Delaying intervention beyond 96 h is unlikely to be helpful, yet registry data show that this is common, particularly in high-risk patients who have most to gain from revascularization [85]. The evidence for timely revascularisation is largely based on PCI data but a small proportion of patients require coronary artery bypass grafting (CABG). An analysis of US registry data showed that the timing of CABG has no palpable effect on outcomes, the composite of death, myocardial infarction, congestive heart failure, or cardiogenic shock being similar (12.6% vs 12.4%) whether CABG is done within 48 h of admission or later [86]. In general, therefore, early surgery is recommended to limit hospital stay and reduce resource use.

Secondary prevention

Cardiac rehabilitation

The benefit of cardiac rehabilitation among 30 161 Medicare beneficiaries, 20.5% of whom had recent myocardial infarction, was confirmed by a strong dose–response relationship between the number of rehabilitation sessions attended and long-term rates of death and myocardial infarction [87]. Yet a contemporary report of cardiac rehabilitation in the UK found that only 26% of eligible patients with myocardial infarction are recruited, with adherence rates of 65–85% [88]. Reasons for the poor uptake are complex but include the fact that many patients do not want to participate in centre-based group programmes. A systematic review has now reported that home-based programmes are equally effective in improving clinical and health-related quality-of-life outcomes and are more acceptable to many patients [89]. Healthcare costs are similar, supporting the further provision of home-based cardiac rehabilitation such as that described by investigators in Birmingham [90]. The recent demonstration of improved myocardial blood flow plus reductions in circulating angiogenic cytokines in patients undergoing cardiac rehabilitation provides some reassurance that clinical improvement is physiologically based [91].

Lifestyle modification

An important component of cardiac rehabilitation is lifestyle adjustment to help protect against further coronary events. Top of the list is smoking cessation. A recent study of 1581 patients followed up for 13 years showed that the adjusted HR for all-cause mortality was lower by 43% in lifelong non-smokers and by 43% in patients who quit after myocardial infarction [92]. A new finding was that among persistent smokers, each reduction of five cigarettes smoked per day reduced the risk of death by 18%, providing some comfort for those patients for whom complete abstinence proves impossible. Even among patients who manage to quit, there remains the hazard of second-hand smoke exposure, as reflected by data from Scotland showing that adjusted all-cause and cardiovascular mortality among never-smoking survivors of myocardial infarction increases according to smoke exposure measured by serum cotinine concentration [93]. The message is clear that protection against recurrent events in survivors of myocardial infarction requires smoking cessation by the patient and also by those with whom the patient makes contact, particularly family members.

Together with smoking cessation, advice about exercise and diet delivered in formal programmes can have a salutary effect on modifiable risk profiles, including serum cholesterol, blood pressure and body mass index [94]. Dietary recommendations usually include ω -3 fatty acid supplements [95] but this has now been questioned by the findings of two studies. In the first, 4837 patients with previous myocardial infarction were randomised to margarines containing marine n-3 fatty acids and plant-derived α -linolenic acid in a 2×2 factorial design [96]. The rate of adverse cardiovascular events did not differ significantly among the study groups. In the second study, highly purified ω -3 fatty acids were randomly allocated to 3851 patients with acute myocardial infarction followed up for 12 months [97]. There were no significant differences in rates of sudden cardiac death (1.5% vs 1.5%), total mortality (4.6% vs 3.7%), or major adverse cerebrovascular and cardiovascular events (10.4% vs 8.8%) between treatment and placebo groups. The results of these two trials make recommendations for secondary prevention with ω -3 fatty acid supplements after myocardial infarction difficult to sustain.

Pharmacotherapy

The importance of optimal secondary prevention after myocardial infarction was emphasised in a modelling study, in which greater absolute gains in survival were achieved by optimising secondary prevention treatments compared with in-hospital reperfusion treatments (104 vs ≤ 30 lives/10 000) [98]. Recommended are aspirin, β blockers, statins, renin-angiotensin system blockers and thienopyridines—a study of 5353 patients showing that treatment with all five drugs reduced 1-year mortality by 74% compared with treatment with one or none of them, with consistent effects in STEMI and NSTEMI [75]. Evidence that statins and clopidogrel provide the greatest independent pharmacological benefit (ORs for death 0.85 (0.73 to 0.99) and 0.84 (0.72 to 0.99)) was provided by the GRACE investigators in a nested case-control study of 5148 patients with acute coronary syndromes [99], and two separate studies have now reported the adverse consequences of failing to adhere to treatment with these drugs during the first year after discharge [100,101]. The message is clear that prescribing secondary prevention treatment according to guideline recommendations and promoting adherence to treatment can together produce further mortality reductions in patients with myocardial infarction.

Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs)

Left ventricular ejection fraction (LVEF) after acute myocardial infarction remains predictive of sudden death in the primary PCI era [102] and is the key determinant of which patients should be offered an ICD for primary prevention [103]. However, LVEF in the acute phase is an unreliable guide to LVEF at 3 months when significant recovery of contractile function has often occurred. But there is another reason for delaying decisions about ICDs beyond the guideline-recommended 40 days. Thus a recent randomised trial of ICD therapy in 898 patients with LVEF $\leq 40\%$, recruited within 31 days of acute myocardial infarction, showed no overall mortality reduction for the patients who received an ICD because a high rate of non-sudden death negated protection against sudden arrhythmic death provided by the ICD [104]. A secondary analysis of DINAMIT has now confirmed a high risk of non-sudden death in patients who receive ICDs early after myocardial infarction, while the VALIANT investigators have reported that recurrent infarction or cardiac rupture are common causes of death during this period [105,106]. Taken together, these findings explain why ICDs fail to protect against death if implanted early after myocardial infarction. Decisions should, therefore, be deferred, and patients selected for ICD therapy according to measurement of LVEF at 40 days.

Conclusion

The management of acute coronary syndromes continues to evolve and improve. The challenge for cardiovascular researchers is to maintain this momentum and to ensure that the improvements in outcome seen in the developed world have a global impact.

აღმანახი 2011: მწვავე კორონარული სინდრომი

ჩ. ნაითი, ა.დ. ტიმისი

ბართსი და ლონდონის მედიცინის სკოლა, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო

ნაშრომში დეტალურადაა განხილული თანამედროვე კლინიკური მოდელები და მიღწევები მწვავე კორონარული სინდრომის ეპიდემიოლოგიაში, დიაგნოსტიკაში, რისკის სტრატეგიკაციაში და მკურნალობაში. წარმოდგენილ ნაშრომში მიღებული შედეგები, მეტად მნიშვნელოვან დახმარებას გაუწევს კლინიკებში და ამბულატორიებში მომუშავე პრაქტიკოს ექიმებს.

References:

1. Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, et al. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart* 2009;95:740–6.
2. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, et al. Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Heart* 2010;96:1525–30.

3. Björck L, Rosengren A, Wallentin L, et al. Smoking in relation to ST-segment elevation acute myocardial infarction: findings from the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions. *Heart* 2009;95:1006–11.
4. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155–65.
5. Myerson M, Coady S, Taylor H, et al. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2009;119:503–14.
6. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2358–62.
7. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–35.
8. van Velzen JE, Schuijf JD, de Graaf FR, et al. Plaque type and composition as evaluated non-invasively by MSCT angiography and invasively by VH IVUS in relation to the degree of stenosis. *Heart* 2009;95:1990–6.
9. Hall AS, Barth JH. Universal definition of myocardial infarction. *Heart* 2009;95:247–9.
10. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–67.
11. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011;305:1210–16.
12. Dekker MS, Mosterd A, van 't Hof AW, et al. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart* 2010;96:1001–10.
13. Bruins Slot MH, Reitsma JB, Rutten FH, et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2010;96:1957–63.
14. Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, et al; RATPAC Research Team. The Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Heart* 2011;97:190–6.
15. Collinson P, Goodacre SW, Gaze D, et al; Very Early Diagnosis Of Chest Pain By Point Of Care Testing. Comparison of the diagnostic efficiency of a panel of cardiac biomarkers compared to troponin measurement alone in The Randomised Assessment Of Panel Assay Of Cardiac Markers (RATPAC) Trial. *Heart* 2011. [Epub ahead of print]
16. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011;377:1077–84.
17. Jain S, Ting HT, Bell M, et al. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:1111–16.
18. De Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, et al. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;359:2071–3.
19. Verouden NJ, Koch KT, Peters RJ, et al. Persistent precordial “hyperacute” T-waves signify proximal left anterior descending artery occlusion. *Heart* 2009;95:1701–6.
20. Grenne B, Eek C, Sjøli B, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart* 2010;96:1550–6.
21. Champney KP, Frederick PD, Bueno H, et al; NRMI Investigators. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart* 2009;95:895–9.
22. Wong CK, Gao W, Stewart RA, et al. Relationship of QRS duration at baseline and changes over 60 min after fibrinolysis to 30-day mortality with different locations of ST elevation myocardial infarction: results from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion-2 trial. *Heart* 2009;95:276–82.

23. Goyal A, Mehta SR, Díaz R, et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2429–37.
24. Yang SW, Zhou YJ, Hu DY, et al; BEAMIS Study Group. Association between admission hypoglycaemia and in-hospital and 3-year mortality in older patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:1444–50.
25. Yan AT, Yan RT, Huynh T, et al; Canadian Acute Coronary Syndrome Registry 2 Investigators. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Intern Med* 2009;169:372–8.
26. Jolly SS, Shenkman H, Brieger D, et al; GRACE Investigators. Quantitative troponin and death, cardiogenic shock, cardiac arrest and new heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTE ACS): insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2011;97:197–202.
27. He LP, Tang XY, Ling WH, et al. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart* 2010;96:339–46.
28. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, et al. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:357–64.
29. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:29–36.
30. Gale CP, Manda SO, Weston CF, et al. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart* 2009;95:221–7.
31. Meune C, Drexler B, Haaf P, et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart* 2011;97:1479–83.
32. Myocardial Ischaemia National Audit Project. Tenth public report 2011. www.ucl.ac.uk/nicor/audits/minap.
33. Nielsen PH, Maeng M, Busk M, et al; DANAMI-2 Investigators. Primary angioplasty versus fibrinolysis in acute myocardial infarction: long-term follow-up in the Danish acute myocardial infarction 2 trial. *Circulation* 2010;121:1484–91.
34. Saia F, Marrozzini C, Ortolani P, et al. Optimisation of therapeutic strategies for ST-segment elevation acute myocardial infarction: the impact of a territorial network on reperfusion therapy and mortality. *Heart* 2009;95:370–6.
35. Huber K, Goldstein P, Danchin N, et al. Network models for large cities: the European experience. *Heart* 2010;96:164–9.
36. Lambert L, Brown K, Segal E, et al. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2010;303:2148–55.
37. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, et al; National Cardiovascular Data Registry. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ* 2009;338:b1807.
38. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763–71.
39. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160:80–7.e3.
40. Amoroso G, Kiemeneij F. Transradial access for primary percutaneous coronary intervention: the next standard of care? *Heart* 2010;96:1341–4.
41. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al; RIVAL Trial Group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–20.

42. Hetherington SL, Adam Z, Morley R, et al. Primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: changing patterns of vascular access, radial versus femoral artery. *Heart* 2009;95:1612–18.
43. Patterson T, Foale RA. If the radial artery is the new standard of care in primary percutaneous coronary intervention, why is most intervention done by the femoral approach? *Heart* 2011;97:521–52.
44. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, et al. A randomized comparison of transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1047–54.
45. Lo TS, Nolan J, Fountzopoulos E, et al. Radial artery anomaly and its influence on transradial coronary procedural outcome. *Heart* 2009;95:410–15.
46. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193–204.
47. Politi L, Sgura F, Rossi R, et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010;96:662–7.
48. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:692–703.
49. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Prognostic impact of staged versus “one-time” multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:704–11.
50. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557–67.
51. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration During Percutaneous coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915–20.
52. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:309–15.
53. De Vita M, Burzotta F, Porto I, et al. Thrombus aspiration in ST elevation myocardial infarction: comparative efficacy in patients treated early and late after onset of symptoms. *Heart* 2010;96:1287–90.
54. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, et al; JETSTENT Trial Investigators. Comparison of AngioJet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction: The JETSTENT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1298–306.
55. Haeck JD, Kuijt WJ, Koch KT, et al. Infarct size and left ventricular function in the PROximal Embolic Protection in Acute myocardial infarction and Resolution of ST-segment Elevation (PREPARE) trial: ancillary cardiovascular magnetic resonance study. *Heart* 2010;96:190–5.
56. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;30:2193–203.
57. Eshaghian S, Shah PK, Kaul S. Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart* 2010;96:656–61.
58. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.

59. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al; PLATelet Inhibition and Patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): A randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–93.
60. Iijima R, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Pre-procedural C-reactive protein levels and clinical outcomes after percutaneous coronary interventions with and without abciximab: pooled analysis of four ISAR trials. *Heart* 2009;95:107–12.
61. Hansen PR, Iversen A, Abdulla J. Improved clinical outcomes with intracoronary compared to intravenous abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *J Invasive Cardiol* 2010;22:278–82.
62. Akerblom A, James SK, Koutouzis M, et al. Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:470–5.
63. Zeymer U, Margenet A, Haude M, et al. Randomized comparison of eptifibatide versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:463–9.
64. Smit JJ, van Werkum JW, ten Berg J, et al; Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation (On-TIME) Trial Investigators. Prehospital triple antiplatelet therapy in patients with acute ST elevation myocardial infarction leads to better platelet aggregation inhibition and clinical outcome than dual antiplatelet therapy. *Heart* 2010;96:1815–20.
65. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al; OASIS 5 and 6 Investigators. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation* 2008;118:2038–46.
66. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.
67. Wailoo A, Goodacre S, Sampson F, et al. Primary angioplasty versus thrombolysis for acute ST-elevation myocardial infarction: an economic analysis of the National Infarct Angioplasty project. *Heart* 2010;96:668–72.
68. Horne S, Weston C, Quinn T, et al. The impact of pre-hospital thrombolytic treatment on re-infarction rates: analysis of the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP). *Heart* 2009;95:559–63.
69. Oldgren J, Wernroth L, Stenestrand U; RIKS-HIA Registry, Sweden. Fibrinolytic therapy and bleeding complications: risk predictors from RIKS-HIA. *Heart* 2010;96:1451–7.
70. Steg PG, James S, Harrington RA, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131–41.
71. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.
72. Wijeyesundera HC, You JJ, Nallamothu BK, et al. An early invasive strategy versus ischaemia-guided management after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Am Heart J* 2008;156:564–72.
73. Desch S, Eitel I, Rahimi K, et al. Timing of invasive treatment after fibrinolysis in ST elevation myocardial infarction—a meta-analysis of immediate or early routine versus deferred or ischemia-guided randomised controlled trials. *Heart* 2010;96:1695–702.
74. Chan MY, Sun JL, Newby LK, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:3110–17.
75. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:604–9.

76. Birkhead JS, Weston CFM, Chen R. Determinants and outcomes of coronary angiography after non-ST-segment elevation myocardial infarction. A cohort study of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). *Heart* 2009;95:1593–9.
77. Gray HH, Henderson RA, de Belder MA, et al; Guideline Development Group. Early management of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary of NICE guidance. *Heart* 2010;96:1662–8.
78. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
79. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–76.
80. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468–76.
81. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J* 2009;157:845–52.
82. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–16.
83. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
84. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, et al; OPTIMA trial. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009;95:807–12.
85. Swanson N, Montalescot G, Eagle KA, et al; GRACE Investigators. Delay to angiography and outcomes following presentation with high-risk, non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95:211–15.
86. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, et al; CRUSADE and ACTION Registry-GWTG Participants. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419–27.
87. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, et al. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121:63–70.
88. Bethell H, Lewin R, Dalal H. Cardiac rehabilitation in the United Kingdom. *Heart* 2009;95:271–5.
89. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, et al. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5631.
90. Jolly K, Lip GY, Taylor RS, et al. The Birmingham rehabilitation uptake maximisation study (BRUM): a randomised controlled trial comparing home-based with centre-based cardiac rehabilitation. *Heart* 2009;95:36–42.
91. Lee BC, Hsu HC, Tseng WY, et al. Effect of cardiac rehabilitation on angiogenic cytokines in postinfarction patients. *Heart* 2009;95:1012–18.
92. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, et al; Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction: A population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2382–7.
93. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Secondhand smoke exposure and survival following acute coronary syndrome: prospective cohort study of 1261 consecutive admissions among never-smokers. *Heart* 2009;95:1415–18.
94. Redfern J, Briffa T, Ellis E, et al. Choice of secondary prevention improves risk factors after acute coronary syndrome: 1-year follow-up of the CHOICE (Choice of Health Options In prevention of Cardiovascular Events) randomised controlled trial. *Heart* 2009;95:468–75.
95. Khavandi A, Khavandi K, Greenstein A, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids are still underappreciated and underused post myocardial infarction. *Heart* 2009;95:540–1.

96. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015–26.
 97. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al; OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152–9.
 98. Chew DP, Huynh LT, Liew D, et al. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. *Heart* 2009;95:1844–50.
 99. Chew DP, Anderson FA, Avezum A, et al; GRACE Investigators. Six-month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes. *Heart* 2010;96:1201–6.
 100. Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008;29:2083–91.
 101. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction. A hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J*. 2011. [Epub ahead of print]
 102. Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, et al; Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction-II (HIJAMI-II) Investigators. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HIJAMI-II registry. *Heart* 2009;95:216–20.
 103. Liew R. Prediction of sudden arrhythmic death following acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:1086–94.
 104. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–36.
 105. Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE, et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Circulation* 2010;122:2645–52.
 106. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, et al; VALIANT Investigators. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 2010;122:597–602.
-

Almanac 2011: Cardiac arrhythmias and pacing. The national society journals present selected research that has driven recent advances in clinical cardiology

Reginald Liew

*Department of Cardiology, National Heart Centre Singapore,
Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore, Singapore*

Competing interests None.

Provenance and peer review Commissioned; internally peer reviewed.

Atrial fibrillation

Clinical trials

In the past 2 years, a number of landmark clinical trials have been published which further our understanding and clinical management of patients with atrial fibrillation (AF). Two of the major goals in the treatment of this condition include reducing progression or recurrence of the arrhythmia and decreasing the risk of cardiovascular events, thereby improving quality of life and decreasing morbidity. Following on from a large body of evidence from preclinical studies, small clinical trials and meta-

analyses suggesting that blockade of the renin–angiotensin system has beneficial effects on the pathophysiology of AF [1], two large multicentre, placebo-controlled, randomised trials were conducted to determine the effects of angiotensin II receptor blockers (ARBs) on AF.

The first of these trials, published in 2009, tested the hypothesis that the ARB valsartan could reduce the recurrence of AF in patients with underlying cardiovascular disease, diabetes or left atrial enlargement and a history of documented AF, in addition to established treatments [2]. A total of 1442 patients were enrolled into the study—722 assigned to the valsartan group (target dose 320 mg) and 720 to the placebo group. The investigators found that treatment with valsartan had no significant effect on AF recurrence (AF recurrence 51.4% in the valsartan group and 52.1% in the placebo group, $p=0.73$) over a relatively short follow-up period of 1 year.

The second large ARB randomised controlled trial (RCT) published this year evaluated whether irbesartan would reduce the risk of cardiovascular events in patients with AF [3]. Patients with a history of risk factors for stroke and a systolic blood pressure of at least 110 mm Hg were randomly assigned to receive either irbesartan (target dose of 300 mg once daily) or placebo. Patients for this study were already enrolled in one of two other AF trials looking at clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone or versus oral anticoagulants. The investigators found that irbesartan did not reduce cardiovascular events or hospitalisation rates for AF (total of 9016 enrolled with a mean follow-up of 4.1 years) and that, not surprisingly, more patients in the irbesartan group had symptomatic hypotension and renal dysfunction than those in the placebo group.

Although the main findings from both of these large RCTs were negative, it should be noted that they were secondary prevention studies—that is, patients already had established AF, and also had more advanced stages of disease (over 80% of patients in both studies had a history of persistent or permanent AF), implying that the substrate for AF was already well established in both study groups. It might be argued that blockade of the renin–angiotensin system may be a more effective strategy if performed earlier during the natural history of the disease or even before AF develops (ie, primary prevention), since ACE inhibitors and ARBs may prevent, but not necessarily reverse, the electrical and structural remodelling that leads to the development and progression of the arrhythmia. In support of this, a smaller randomised single-centre study of 62 patients with lone AF, with no history of hypertension or heart disease, presenting to the emergency department reported that patients given ramipril (5 mg/day) had significantly fewer AF relapses during a 3-year follow-up period than patients given placebo [4].

A significant new addition to the pharmacological options available for treating AF has been the emergence of dronedarone, a multichannel blocker with similar structural and electrophysiological properties to amiodarone with the main exception being removal of iodine and the addition of a methanesulphonyl group [5]. These structural changes result in decreased lipophilicity, shortened half-life (to approximately 24 h), reduced tissue accumulation and theoretically fewer side effects than associated with amiodarone.

The ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel-arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg twice daily for the prevention of Hospitalisation or death from any cause in patiENTS with Atrial fibrillation/flutter) trial was a ground-breaking study published in early 2009 evaluating the effect of dronedarone on cardiovascular events in patients with AF [6]. In this trial, 4628 patients with AF (paroxysmal or persistent) or atrial flutter who had an additional risk factor for death (age ≥ 70 years, diabetes, history of stroke/transient ischaemic attack (TIA), systemic embolism, left atrial diameter ≥ 50 mm and ejection fraction $\leq 40\%$) were randomly assigned to receive dronedarone (400 mg twice daily) or placebo. Over a mean follow-up of 21 ± 5 months, the investigators found that patients in the dronedarone group had significantly lower primary outcome of first hospitalisation due to cardiovascular events or death than the placebo group (734 (32%) vs 917 (39%), respectively, $p < 0.001$). Mortality from cardiac arrhythmias was significantly lower in the dronedarone group, although there was no overall difference in all-cause mortality. Interestingly, there was also a small but statistically significant reduction in acute coronary syndromes in the dronedarone group—the exact reason for this remains unclear. Patients taking dronedarone had higher rates of bradycardia, QT-prolongation, nausea, diarrhoea, rash and increased serum creatinine than those receiving placebo. There were no significant differences in rates of thyroid- and pulmonary-related adverse events between the two groups, although, as acknowledged by the investigators in their discussion, the follow-up period of 21 months might have been too short to detect such adverse effects, which may take more than 2 years to develop, as is often observed with amiodarone.

In the original ATHENA trial and also a subsequent post hoc analysis [7], there was no evidence of harm in patients with heart failure or those with a low ejection fraction and New York Heart Association (NYHA) class II or III symptoms. This contrasts with results from the earlier ANDROMEDA (ANTIarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe congestive heart failure Evaluating morbidity Decrease) study, which was terminated early owing to excess mortality in the dronedarone group [8]. The reason for this difference may be attributed to the exclusion of patients with NYHA class IV symptoms in the ATHENA study and the fact that the ANDROMEDA study also included patients with a recent exacerbation of heart failure. Nonetheless, in view of the results from the ANDROMEDA study, the authors warned against use of dronedarone in patients with severe heart failure and left ventricular dysfunction. This is reflected in the latest European and American guidelines, which propose that dronedarone can be used as a first-line pharmacological option in patients with symptomatic AF, including those with structural heart disease, coronary artery disease, hypertensive heart disease and stable heart failure with NYHA class I or II symptoms, but should not be used in patients with NYHA class III or IV symptoms or recently unstable heart failure [9,10]. A number of post hoc analyses of the ATHENA trial have been published providing further evidence for several beneficial effects of dronedarone. These include a reduction in stroke risk from 1.8% a year to 1.2% a year [11], and favourable effects on rhythm and rate control [12].

Another newly emerging drug that may have a role in the pharmacological cardioversion of AF is the atrial-selective antiarrhythmic drug vernakalant (RSD1235) [13]. Vernakalant is one of several new agents that have been designed to target atrial-specific ion channels and in doing so, theoretically reduce or limit the risk of ventricular proarrhythmia. In an open-label trial assessing the efficacy of vernakalant in the cardioversion of AF, the intravenous agent was found to convert 50.9% of patients with AF (out of a total of 236) to sinus rhythm with a median time to conversion of 14 min among responders [14]. There were no episodes of ventricular arrhythmias and the drug was relatively well tolerated, apart from 10 patients (4.2%) who had to discontinue treatment owing to side effects (most commonly hypotension). In a more recent small randomised trial of 254 patients with recent onset AF (3–48 h duration), vernakalant (10 min infusion of 3 mg/kg followed by a second 10 min infusion of 2 mg/kg if patient was still in AF after a 15 min observation period) was compared with intravenous amiodarone (5 mg/kg over 60 min followed by 50 mg maintenance infusion over 60 min) [15]. A greater number of patients achieved the primary end point of conversion to sinus rhythm within 90 min in the vernakalant group compared with the amiodarone group (60/116 (51.7%) compared with 6/116 (5.2%), $p < 0.0001$, respectively). The median time of cardioversion in the patients receiving vernakalant who responded was 11 min and this was associated with a higher rate of symptom relief than with amiodarone. Both drugs were well tolerated in this study and there were no cases of ventricular arrhythmias.

A small randomised study of 61 patients with heart failure and persistent AF contributed additional useful data towards the continuing topic of rate versus rhythm control in patients with heart failure and AF [16]. Patients in this study were randomly assigned to a rhythm control strategy (oral amiodarone and electrical cardioversion) or rate control with β blockers and/or digoxin (target heart rate < 80 bpm at rest and < 110 bpm after walking). The investigators found that restoration of sinus rhythm in patients with AF and heart failure improved quality of life and left ventricular function compared with a strategy of rate control (66% in the rhythm control group were in sinus rhythm at 1 year and 90% in the rate control group achieved the target heart rate). For patients with AF for whom a rate control strategy has been decided upon, the optimal target heart rate has remained controversial. Guidelines have previously recommended strict rate control, although this was not based on clinical evidence. In an attempt to examine this issue, a prospective, multicentre, randomised trial was conducted to test the hypothesis that lenient rate control was not inferior to strict rate control in preventing cardiovascular events in patients with permanent AF [17]. The investigators found that of the 614 patients recruited into the study, the frequencies of symptoms and adverse events were similar between patients assigned to a lenient rate control strategy (resting heart rate < 110 bpm) and those assigned to a strict rate control strategy (resting heart rate < 80 bpm and heart rate during moderate exercise < 110 bpm). A lenient-control strategy was easier to achieve as more patients in this group attained their heart rate target compared with the strict-control group (97.7% vs 67.0%, $p < 0.001$).

Despite some promising results from preclinical experiments and observational studies in humans [18–20], the potentially beneficial effects of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in atrial fibrillation have not been confirmed from the results of several prospective randomised trials reported recently. The largest

and most comprehensive study to date designed to examine this subject was a prospective, multicentre, RCT of 663 patients with confirmed paroxysmal (n=542) or persistent (n=121) AF, with no substantial structural heart disease and in sinus rhythm at baseline [21]. Patients were randomly assigned to take prescription PUFA (8 g/day) or placebo for the first 7 days, followed by PUFA (4 g/day) or placebo thereafter for 24 weeks. Despite the assigned treatment being relatively well tolerated in both groups and plasma levels of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid being significantly higher in the prescription group than in the placebo group at weeks 4 and 24, the investigators found no reduction in AF recurrence over 6 months between the two groups. Two smaller prospective, placebo-controlled, randomised studies investigating the effects of PUFA in patients after electrical cardioversion of AF [22] and after cardiac surgery [23] have failed to demonstrate a beneficial action of PUFA in decreasing the recurrence or incidence of AF.

Strategies to decrease thromboembolism

Important advances have been made in stroke prevention in patients with AF over the past 2 years, which are likely to have a significant impact on future clinical management. In the RE-LY study (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulation therapy), two fixed doses (110 mg or 150 mg twice daily) of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, were compared with warfarin in over 18 000 patients with AF and at least one additional risk factor for stroke [24]. The investigators found that patients taking the 110 mg dose of dabigatran had similar rates of stroke and systemic embolism to those receiving warfarin, but had lower rates of major haemorrhage, while subjects taking the 150 mg dose had lower rates of stroke and systemic embolism, with similar rates of major haemorrhage. Results from this study were so impressive that dabigatran has since been incorporated into the latest European and American guidelines on AF as an alternative to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with paroxysmal and permanent AF [9,25].

As 80% of the active drug is excreted by the kidneys, patients with a creatinine clearance of <30 ml/min were excluded from the RE-LY trial; dabigatran should be used with caution in patients with significant renal impairment. The dose of dabigatran approved by the US Food and Drug Administration in October 2010 was 150 mg twice daily in patients with non-valvular AF with a reduced dose of 75 mg twice daily for those with mild renal impairment (creatinine clearance of 15–30 ml/min). There are no dosing recommendations for patients with a creatinine clearance <15 ml/min or those undergoing dialysis. In addition to the superiority of dabigatran (150 mg twice daily) over warfarin for treatment of stroke and systemic embolism, another major advantage is that there is no need for international normalisation ratio (INR) monitoring. However, disadvantages include the lack of a specific antidote (its half-life is 12–17 h) and a slightly increased risk of non-haemorrhagic side effects, including dyspepsia. How this promising new oral anticoagulant drug will be incorporated into current local practices around the world will require future evaluation and consideration. For example, there may be little to be gained from switching patients already receiving warfarin and with excellent INR control to dabigatran, while patients with poor INR control or those who have newly started oral anticoagulation may derive greater benefit. Local standards of care for anticoagulation control and follow-up may also be an important consideration, as concluded in a subanalysis of the RE-LY study, in which the investigators found that sites with poor INR control and greater bleeding from warfarin may receive greater benefit from dabigatran 150 mg twice daily [26]. Other substudies following on from the original RE-LY trial have shown that the benefits of dabigatran are similar between patients who have never received a vitamin K antagonist (VKA-naïve patients) and VKA-experienced patients [27], and that dabigatran can be used as a safe alternative to warfarin in patients requiring cardioversion [28].

In the ACTIVE A study, the ACTIVE (AF Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) investigators evaluated whether the addition of clopidogrel to aspirin would reduce the risk of vascular events compared with aspirin alone in patients for whom a VKA was considered unsuitable [29]. The ACTIVE W trial had previously demonstrated that the combination of aspirin and clopidogrel was inferior to oral anticoagulation for the prevention of vascular events in patients with AF at high risk of stroke [30]. In the ACTIVE A study, involving 7554 patients and a median follow-up of 3.6 years, the investigators found that the combination of both antiplatelet agents reduced the risk of major vascular events, especially stroke, compared with aspirin alone but at the price of increased risk of major haemorrhage. The clinical implications of the ACTIVE A and ACTIVE W trials are that oral anticoagulation is better than the combination of aspirin and clopidogrel in stroke prevention in patients with AF, but for patients for whom oral anticoagulation is unsuitable, the combination of antiplatelet

agents is better than aspirin alone, although the risk of major haemorrhage is also greater. This reinforces the need for appropriate counselling and risk stratification of patients when deciding upon the most suitable strategy to lower the risk of vascular events in patients with AF.

Another important randomised controlled clinical trial including patients for whom a VKA was not suitable involved the use of new oral direct and competitive inhibitor of factor Xa, apixaban [31]. The AVERROES (Apixaban vs acetylsalicylic acid to prevent stroke in patients with AF who have are unsuitable for vitamin K antagonist treatment or for whom this treatment has failed) study involved the random assignment of 5599 patients with AF (involving 522 centres in 36 countries) to apixaban (5 mg twice daily) or aspirin (81–324 mg/day) [32]. In that study, patients with AF were aged ≥ 50 years and had to have at least one risk factor for stroke in addition to being unable to take a VKA, either because it had already been shown to be unsuitable or was deemed to be unsuitable. The investigators found that apixaban reduced the risk of stroke or systemic embolism without significantly increasing the risk of bleeding or intracranial haemorrhage and also reduced the risk of a first hospitalisation for a cardiovascular cause.

Recent studies in the field of new mechanical approaches to stroke prevention in AF include the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF) study [33]. In this non-inferiority study, the efficacy and safety of a new percutaneous left atrial appendage (LAA) closure device was compared with warfarin treatment in 707 patients with non-valvular AF. Study participants had to have at least one risk factor for stroke (in addition to AF) and were assigned in a 2:1 ratio to receive the LAA-closure device and subsequent discontinuation of warfarin or warfarin alone (with a target INR of between 2.0 and 3.0). The LAA-closure device was successfully implanted in 88% of subjects assigned to the intervention group. After a mean follow-up of 18 ± 10 months, the primary efficacy event rate of stroke (ischaemic or haemorrhagic) was 3.0 per 100 patient-years (95% CI 1.9 to 4.5) in the intervention group and 4.9 per 100 patient-years (95% CI 2.8 to 7.1) in the control group. Primary safety events were more common in the intervention group than in the control group, and were mainly related to periprocedural complications (pericardial effusion in 4.8%, major bleeding in 3.5% and periprocedural ischaemic stroke in 1.1%). This important study demonstrates that the Watchman (Atritech, Plymouth, Minnesota, USA) LAA-closure device may provide an alternative strategy to oral anticoagulation for the prevention of stroke in patients at high risk with non-valvular AF and at high thromboembolic risk, although the trade-off is an increased risk of periprocedural complications related to device implantation. As with all new interventional procedures, safety of the Watchman LAA-closure device is likely to improve with increased operator experience and familiarity with the new technology [34]. Longer-term follow-up data with an earlier percutaneous LAA-closure device, PLAATO (percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion) system [35], suggest that such devices can lower the annualised risk of stroke/TIA compared with the expected stroke/TIA risk assessed using the CHADS2 score (3.8% a year and 6.6% a year, respectively), although event rates still remain significant [36].

Epidemiology and genetics of AF

Epidemiological studies have shed further light on the mechanisms underlying AF and identified new risk factors. Using data from the Framingham Heart Study, investigators identified a prolonged PR interval (>200 ms) as a predictor of incident AF, pacemaker implantation and all-cause mortality in 7575 individuals (mean age 47 years; 54% women) [37]. This study contradicts the previously held belief that first-degree heart block is benign [38] and raises further questions about the mechanism by which a prolonged PR interval might increase the risk of developing AF. In another study using 4764 participants from the Framingham Heart Study, a new risk score was developed aimed at predicting an individual's absolute risk for developing AF [39]. Age, sex, body mass index, systolic blood pressure, treatment for hypertension, PR interval, clinically significant cardiac murmur and heart failure were all found to be associated with AF ($p < 0.05$, except body mass index $p = 0.08$). When incorporated in a risk score, the clinical model C statistic was 0.78 (95% CI 0.76 to 0.80).

In a subsequent study, the same investigators looked at the relation between a number of plasma biomarkers and incident AF using the Framingham cohort and found that B-type natriuretic peptide (BNP) was a predictor of incident AF and improved risk stratification, increasing the C statistic from 0.78 (95% CI 0.75 to 0.81) to 0.80 (95% CI 0.78 to 0.83) [40].

In another community-based population study of older adults ($n = 5445$) who participated in the Cardiovascular Health Study, NT-proBNP was found to predict new-onset AF, independently of any other

previously described risk factor [41]. Similar findings have now been reported in a Finnish cohort [42]. The potential role of biomarkers may extend beyond predicting incident AF—a recent study reporting that the kinetics of plasma NT-proBNP release in patients presenting acutely with AF provides a potential means of determining its time of onset and the safety of cardioversion [43]. There therefore appears to be a promising role for new biomarkers in predicting incident AF, which may help guide clinicians as to which individuals are most at risk of developing AF and who may benefit from prophylactic treatments. Other studies looking at population data in women have reported body-mass index [44] and birth weight [45] to be associated with incident AF. Furthermore, recent data from 34 722 participants of the Women’s Health Study provided evidence that new-onset AF in initially healthy women was independently associated with all-cause and cardiovascular mortality [46].

The past 2 years have seen important advances in our understanding of the genetics and heredity of AF. Following the landmark discovery using genome-wide association studies on subjects from European and Chinese descent that two sequence variations on chromosome 4q25 are associated with an increased risk of developing AF [47], two new AF susceptibility signals have been identified on the same chromosome [48]. A meta-analysis of four independent cohorts of European descent (the Framingham Heart Study, Rotterdam Study, Vanderbilt AF Registry and German AF Network) confirmed a significant relationship between AF and intergenic regions on chromosome 4 [49]. Interestingly, genetic variants in the chromosome 4q25 region also appear to modulate the risk of AF recurrence after catheter ablation [50] and are associated with the development of AF after cardiac surgery [51,52]. Whether genetic sequencing of chromosome 4q25 will prove useful in risk stratification for the development of AF after catheter ablation or cardiac surgery remains to be determined—at present, this remains a distinct and promising possibility. In line with the newly emerging genetic data on AF, studies on population-based cohorts have also provided evidence for a heredity component. Using data from the Framingham Heart Study, investigators found that familial AF occurred in 1185 (26.8%) and premature familial AF occurred among 351 (7.9%) participants out of 4421 participants (11 971 examinations) during the period 1968–2007 [53]. The association was not attenuated by adjustment for AF risk factors or reported AF-related genetic variants. Racial factors and ancestry also appear to be related to the risk of AF. Data from white and African-American subjects enrolled in the Cardiovascular Health Study (CHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study suggest that European ancestry is a risk factor for incident AF [54].

Catheter ablation of AF

In a large prospective, multicentre trial involving 19 centres, the use of catheter ablation was compared with antiarrhythmic drug treatment [55]. A total of 167 patients with paroxysmal AF for whom at least one antiarrhythmic drug had failed and who had experienced at least three AF episodes in the preceding 6 months were randomised (2:1) to undergo catheter ablation or medical treatment. After a 9 month follow-up period, the investigators found that catheter ablation resulted in a longer time to treatment failure and significantly improved quality-of-life scores. Major 30-day treatment-related adverse events occurred in five of 103 patients (4.9%) treated with catheter ablation and five of 57 patients (8.8%) treated with antiarrhythmic drugs. An improvement in the quality of life was also demonstrated in a prospective follow-up study of 502 symptomatic subjects who underwent AF ablation [56]. The improvement in quality of life was sustained at 2 years in patients with and without recurrence of AF, although the change was greatest in patients who remained free from AF and without antiarrhythmic drug treatment.

Several well-respected, high-volume centres have recently published their long-term outcomes following catheter ablation for AF. The Bordeaux group reported their 5 year follow-up data on 100 patients (86% male; age 55.7±9.6 years; 63% paroxysmal AF; 36% with structural heart disease) [57]. Arrhythmia-free survival rates after a single catheter ablation procedure were 40%, 37% and 29% at 1, 2 and 5 years, respectively (most recurrences occurred over the first 6 months). A total of 175 procedures were performed with a median of two for each patient (51 patients underwent a second procedure and 17 a third). There were no periprocedural deaths, although major complications (cardiac tamponade requiring drainage) occurred in three patients (3%), and minor complications (arteriovenous (AV) fistula, femoral pseudoaneurysm and asymptomatic pulmonary vein stenosis) occurred in another three patients. The important point to note from this study is that even in experienced hands with a selected AF population (patients who are referred for AF ablation tend to be younger and have fewer comorbidities), there is a steady decline in arrhythmia-free survival with recurrences seen up to 5 years after ablation, although the majority occur within the first 6–12 months.

An experienced German centre also recently reported their long-term follow-up data of catheter ablation in 161 patients (75% male; age 59.8 ± 9.7 years) with symptomatic paroxysmal AF and normal left ventricular function [58]. They found that 75 patients (46.6%) were in sinus rhythm after the initial procedure during a median follow-up period of 4.8 years (0.33 to 5.5 years). A second procedure was performed in 66 and a third procedure in 12 patients. One patient had an aspiration pneumonia that was successfully treated and two developed a sterile pericardial effusion that did not require drainage (no other procedural complications were noted). There was a low rate of progression to chronic AF during the follow-up period, which was seen in only four patients (2.5%).

A group from London, UK, similarly reported their long-term results following catheter ablation for AF in 285 patients (75% male; mean age 57 (SD 11) years; 53% paroxysmal AF; 20% with structural heart disease) undergoing a total of 530 procedures [59]. During a mean follow-up of 2.7 years (0.2 to 7.4 years), freedom from AF/atrial tachyarrhythmia was 86% for patients with paroxysmal AF and 68% for those with persistent AF. Complications included three strokes/TIAs. Late recurrence was three per 100 years of follow-up after >3 years. The investigators also found that targeting complex fractionated atrial electrograms (CFAEs) during the ablation procedure improved outcome in patients with persistent AF. However, this was not seen in a randomised study performed by another group in which 119 patients with persistent AF were randomised to additional CFAE ablation following pulmonary vein isolation or no additional ablation [60].

In summary, the reports on long-term success rates following catheter ablation for AF demonstrate that the procedure is effective in a selected group of symptomatic patients with AF, although a significant proportion require more than one ablation procedure, there are risks of periprocedural complications and AF recurrence remains a possible problem, even after follow-up periods as long as 5 years. It should be noted that reported outcomes from the different centres cannot be directly compared, since there are differences in patient population (eg, percentage of patients with paroxysmal and permanent AF, patients with structural heart disease), techniques used (segmental pulmonary vein isolation vs wide area circumferential ablation), length of follow-up and methods used to detect AF recurrence.

A number of studies have been performed to search for new non-invasive parameters which may help to predict AF recurrence following catheter ablation. These factors include renal impairment [61], novel echo parameters such as the atrial electromechanical interval [62], atrial fibrosis assessed with echo [63] or MRI [64] and B-type natriuretic levels [65].

Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death

Ventricular arrhythmias after myocardial infarction

To further understand the significance of the occurrence and timing of ventricular arrhythmias in the context of primary percutaneous coronary intervention (PCI), a secondary analysis of the APEX AMI (Assessment of PEXelizumab in Acute Myocardial Infarction) trial was undertaken [66]. Of the 5745 patients with ST-elevation myocardial infarction presenting for primary PCI (across 296 hospitals in 17 countries), ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (VT/VF) occurred in 329 (5.7%). Clinical outcomes and 90-day mortality were found to be worse in those with VT/VF than in those without. Furthermore, outcomes were worse if the VT/VF occurred late (after the end of cardiac catheterisation) rather than early (before the end of cardiac catheterisation). The occurrence of ventricular arrhythmias remained associated with a significantly increased mortality after adjustment for potential confounders, although whether they were causally related to a poorer prognosis or simply a reflection of more severe heart disease is not yet clear.

In the Occluded Artery Trial-Electrophysiological Mechanisms (OAT-EP) study, PCI to open a persistently occluded infarct-related artery after an acute myocardial infarction (AMI) phase was compared with optimal medical treatment alone to determine which strategy reduced markers of vulnerability to ventricular arrhythmias [67]. There were no significant differences in heart rate variability, time-domain signal-averaged ECG, or T-wave variability parameters (all surrogate markers of ventricular instability) between either group at 30 days and 1 year after the AMI, which is consistent with the lack of clinical benefit from PCI in stable patients after AMI with persistently occluded infarct-related arteries in the main OAT study.

The Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Myocardial Infarction (CARISMA) trial was designed to investigate the incidence and prognostic significance of arrhythmias detected by an implantable cardiac monitor among patients after AMI with impaired left ventricular (LV) function [68]. A total of 297 patients (out of 5969 initially screened) who had had a recent AMI and had reduced LV

ejection fraction (LVEF; $\leq 40\%$) received an implantable loop recorder within 11 ± 5 days of the AMI and were followed up every 3 months for an average of 1.9 ± 0.5 years. The investigators detected a clinically significant number of bradyarrhythmias and tachyarrhythmias in these patients (28% new-onset AF, 13% non-sustained VT, 10% high-degree AV block, 7% significant sinus bradycardia, 3% sinus arrest, 3% sustained VT and 3% VF). In particular, intermittent high-degree AV block was associated with a very high risk of cardiac death. The arrhythmogenic substrate for ventricular arrhythmias following reperfusion therapy for AMI was investigated in a study of 36 AMI survivors referred for catheter ablation of VT (13 ± 9 years after the AMI) [69]. Of these, 14 patients had early reperfusion during AMI, while 22 were non-reperfused. The investigators found, using detailed electroanatomical mapping, that scar size and pattern were different between VT patients with and without reperfusion during AMI, with early reperfusion and less confluent electroanatomical scar being associated with faster VTs.

Risk stratification for sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators

A continuing area of active research in ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD) is in improved methods of risk stratification and selection of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) recipients [70]. A number of non-invasive cardiovascular tests have recently been evaluated among patients with an increased risk of SCD (eg, AMI survivors and patients with coronary artery disease and cardiomyopathies) with promising results. These include T-wave alternans [71,72], single-photon emission CT myocardial perfusion imaging [73], sympathetic nerve imaging with 123-iodine metaiodobenzylguanidine [74] and late-gadolinium enhancement on cardiac MRI [75]. In addition, plasma biomarkers, such as serum collagen levels, which reflect extracellular matrix alterations that may play a part in the generation of the arrhythmogenic substrate [76], may have a future role in risk stratification. Genetic markers may also be relevant, as suggested by the observation from a combined population of 19 295 black and white adults from the Atherosclerosis Risk In Communities Study and the Cardiovascular Health Study that sequence variations in the nitric oxide synthase 1 adaptor protein (NOS1AP) were associated with baseline QT interval and the risk of SCD in white (but not black) US adults [77,78].

Another important area requiring further clarification is the optimal timing of ICD insertion among AMI survivors who are deemed to be at greatest risk of SCD. The landmark DINAMIT study (Defibrillation IN Acute Myocardial Infarction Trial), which did not show any mortality benefit from prophylactic ICD insertion in patients after AMI if the device was inserted within 40 days of the index event [79], has been used to guide current recommendations on ICD insertion among AMI survivors. A recent secondary analysis of this trial confirmed the original findings that the reduction in sudden death in ICD patients was offset by an increase in non-arrhythmic deaths, which was greatest in those who received ICD shocks [80].

A postmortem study looking at 105 autopsy records of patients from the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarction Trial) study who had died suddenly showed that recurrent myocardial infarction or cardiac rupture accounted for a high proportion of sudden death in the early period after an AMI, thereby partly explaining the lack of benefit of early ICD insertion on overall mortality [81]. Arrhythmic death was more likely to occur later on (after 3 months), which is consistent with the findings of improved survival among ICD recipients from other major ICD trials in which the devices were inserted at a later stage. It should be noted, however, that 20% of sudden deaths in the first month after AMI were presumed arrhythmic as there was no specific postmortem evidence of any additional abnormality that might have caused the sudden death. A significant proportion of patients who have an AMI therefore appear to continue to die suddenly in the early postinfarction period from cardiac arrhythmias. These patients are not included in current international guidelines for ICD insertion and remain a group for which more research is required. Another group of patients who are not covered by current primary prevention ICD guidelines are those with relatively preserved LVEF after an AMI. Although these patients are at lower risk of SCD than those with poor LVEF, they represent a larger proportion of AMI survivors.

Data from a multicentre Japanese study suggest that in the era of primary PCI there is a low incidence of SCD among AMI survivors (overall mortality was 13.1% and SCD 1.2% over an average follow-up period of 4.2 years among 4122 patients) [82]. The risk was highest for those with poor LVEF ($< 30\%$), although the absolute number at risk was greatest in those with relatively preserved LVEF ($> 40\%$).

The Intermediate Risk Stratification Improves Survival (IRIS) trial published in 2009 further tested the hypothesis that early implantation of an ICD soon after an AMI could improve survival compared with optimal medical treatment [83]. This was a randomised, prospective, multicentre trial which enrolled 898 patients, 5–31 days after their AMI, who met the following clinical criteria: LVEF \leq 40% and a heart rate \geq 90 bpm on the first available ECG or non-sustained VT (\geq 150 bpm) during Holter monitoring. The main difference between this study and DINAMIT was a contemporary patient population (70% had undergone PCI and the majority were receiving optimal long-term medication) and additional non-invasive criteria to identify a population at potentially higher risk. However, the investigators did not find that ICD therapy reduced overall mortality after a mean follow-up of 37 months. Consistent with the findings from DINAMIT, the reduced incidence of SCD among ICD recipients in the IRIS study was offset by an increased incidence of non-SCD.

Catheter ablation of ventricular arrhythmias

The VTACH (Ventricular Tachycardia Ablation in Coronary Heart disease) study, involving 16 centres in four European countries, assessed the potential benefit of catheter ablation of VT before ICD implantation in patients with a history of VT, myocardial infarction and LVEF \leq 50% [84]. Patients (n=110) were randomly allocated to receive catheter ablation and an ICD or an ICD alone and followed-up for a mean period of 22.5 months (SD 9.0). The investigators found that prophylactic VT ablation before ICD implantation prolonged the time to VT recurrence from 5.9 months (IQR 0.8–26.7) in the ICD only group to 18.6 months (lower quartile 2.4 months; upper quartile could not be determined) in the ablation and ICD group. Complications related to the ablation procedure occurred in two patients. This study is in accordance with an earlier prospective randomised study of 128 patients, which demonstrated that prophylactic catheter ablation of the ventricular arrhythmogenic substrate reduced the incidence of ICD therapy in patients with a history of myocardial infarction and previous ventricular arrhythmias [85]. It should be noted that VT ablation was performed in experienced centres in both these trials and that there was no significant effect of catheter ablation on overall mortality. Whether VT ablation should routinely be performed before ICD insertion for secondary prevention of SCD in stable patients with previous myocardial infarction remains to be determined.

There has been an increase in the number of publications on epicardial ablation for VT over the past few years in view of the realisation that not all VTs can be successfully eliminated by an endocardial-only approach [86,87]. In a retrospective study of 156 epicardial ablations for VT (out of a total of 913 VT ablations) in three tertiary centres evaluating the safety and mid-term complications of epicardial VT ablation, the risk of major acute (epicardial bleeding, coronary stenosis) and delayed (pericardial inflammatory reaction, delayed tamponade, coronary occlusion) complications related to epicardial access was found to be 5% and 2%, respectively [88]. Therefore, although this technique can be effective in some cases, especially where endocardial ablation has failed, it is associated with significant morbidity and should only be performed in centres experienced with this technique.

The prognostic significance of frequent premature ventricular contractions (PVCs) and the effect of catheter ablation of these ectopics has received further attention recently. In a study of 239 asymptomatic patients with structurally normal hearts and frequent PVCs ($>$ 1000/day) from the right or left ventricular outflow tract, a significant negative correlation between PVC prevalence and δ LVEF and positive correlation with δ LV diastolic diameter was observed over a 5.6 (SD 1.7)-year period [89]. In addition to PVC burden, other factors such as longer PVC duration, presence of non-sustained VT, multiform PVCs and right ventricular PVCs may be associated with a decline in LV function [90,91]. Although it is well known that catheter ablation of frequent PVCs can improve and restore LV function in some patients, the potential benefits of ablation in patients with normal LV function have been less well studied. A prospective study of 49 patients with frequent PVCs and normal baseline LVEF demonstrated that catheter ablation can improve the subtle LV dysfunction-detected pre-ablation using speckle tracking imaging analysis [92]. However, unanswered questions remain, including benefits of catheter ablation on hard end points (especially mortality) and when ablation should be performed (degree of PVC burden, LV function, after a trial of antiarrhythmic medication?).

Cardiac resynchronisation therapy and pacing

Two pivotal cardiac resynchronisation therapy (CRT) clinical trials have been published in the past 2 years that potentially expand the indications for CRT in patients with heart failure to those in NYHA class I and II symptoms. MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-CRT) compared the use of ICD alone with CRT-D (CRT with a defibrillator component) in patients with

asymptomatic or mildly symptomatic heart failure symptoms (NYHA class I or II), LVEF \leq 30% and QRS duration of \geq 130 ms [93]. During an average follow-up of 2.4 years, fewer patients in the CRT-D group experienced the primary composite end point (all-cause mortality and heart failure) compared with the ICD group (17.2% compared with 25.3%, respectively, $p=0.001$). Although these results appear impressive at first glance, closer examination of the data reveals that the main superiority of CRT-D was in reducing the rate of hospitalisation for heart failure and that there was no significant difference in mortality between the two groups (which was 3% annually). Furthermore, the study failed to show that NYHA class I patients fulfilling the enrolment criteria benefited from CRT-D.

In RAFT (Resynchronisation-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial), CRT-D was compared with ICD alone in patients with NYHA class II or III heart failure, LVEF \leq 30%, intrinsic QRS duration \geq 120 ms or a paced QRS duration of \geq 200 ms [94]. The investigators found that over a mean period of 40 months, the primary outcome (all-cause mortality or heart failure hospitalisation) occurred in fewer patients in the CRT-D group (33.2% compared with 40.3% in the ICD group, $p<0.001$). Unlike MADIT-CRT, RAFT demonstrated that CRT-D significantly reduced overall mortality and cardiovascular mortality compared with ICD alone, although more adverse device-related events were also seen in the CRT-D group. Possible reasons for mortality benefit seen in RAFT, but not MADIT-CRT, are that RAFT included patients with more advanced disease (and a higher proportion with ischaemic heart disease) and follow-up was longer and more complete.

A number of subanalyses of MADIT-CRT have since been conducted to provide further information on the findings. One subanalysis demonstrated that women experienced significantly greater reductions in all-cause mortality and heart failure than men, which was accompanied by greater echo evidence of reverse cardiac remodeling [95]. Another subanalysis looking specifically at the echo parameters and performance between the two groups found that CRT significantly improved cardiac size and performance compared with the ICD-only strategy, which probably accounted for the outcomes benefit in the CRT-D group [96]. Other studies have also provided additional echo evidence that CRT in mild heart failure (NYHA class I/II) results in major structural and functional reverse remodelling which may prevent disease progression [97,98]. The PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement) study explored whether biventricular pacing was better than right ventricular (RV) apical pacing in preventing adverse cardiac remodelling in patients with bradycardia and normal ventricular function at baseline [99]. In this small randomised study of 177 patients followed up over a 12-month period, the investigators found that the mean LVEF was significantly lower in the RV-pacing group than in the biventricular-pacing group ($54.8\pm 9.1\%$ vs $62.2\pm 7.0\%$, $p<0.001$), with an absolute difference of 7.4% points. However, the beneficial effects of biventricular pacing on echo parameters in this group of patients were not accompanied by any clinical benefit.

Other important and continuing areas of investigation in the field of CRT include how best to select candidates who are most likely to respond to CRT and how to optimise response. Parameters that have recently been studied to improve patient selection include QRS morphology in MADIT-CRT (left bundle branch block (LBBB), rather than non-LBBB, patterns appears to be the predominant morphology—that is, related to response) [100], baseline LV radial dyssynchrony, discordant LV lead position, and myocardial scar in the region of the LV pacing lead [101], and pre-pacing systolic dyssynchrony measured by tissue Doppler imaging velocity [102]. Consistent with existing knowledge, LV lead positioning has been reconfirmed to be important in MADIT-CRT patients [103] and patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy [104]. The prospective, randomised SMART-AV (SmartDelay determined AV optimisation: a comparison with other AV delay methods used in CRT) study compared three different methods of AV optimisation (fixed empirical AV delay of 120 ms, echo-optimised AV delay, or AV optimisation with an ECG-based algorithm) in 980 patients with a CRT device to determine if any method was superior [105]. The study found that neither echo- or ECG-based AV optimisation was better than a fixed AV delay of 120 ms and therefore concluded that the routine use of AV optimisation techniques was not indicated. However, the data did not exclude the possibility that AV optimisation might have a role in selected patients who do not respond to CRT with empirical settings.

The potentially deleterious effects of chronic RV pacing on cardiac function were re-examined in 103 patients with isolated congenital AV block. Long-term pacing was not found to be associated with the development of heart failure or deterioration of ventricular function in patients who were negative for antinuclear antibody, although patients who tested positive for the antibody were more likely to develop heart failure [106]. Pacing in hypertrophic cardiomyopathy was also recently re-examined in a single-

centre study, which found some evidence of benefit from dual chamber pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy with NYHA III–IV symptoms, rest gradients of >50 mm Hg and who were refractory to other drugs, after follow-up periods of up to 10 years [107]. Another group of patients in whom the role of pacing has remained controversial are those with carotid sinus hypersensitivity (CSH) with syncope. In a double-blind, placebo-controlled, crossover study, 34 patients (aged >55 years) with CSH and more than three unexplained falls in the preceding 6 months were randomised to receive a dual-chamber pacemaker with rate-drop response programming which was switched on or off [108]. The investigators found that the pacing intervention had no effect on the number of falls and concluded that the role of pacing for this group of patients remains controversial. A similar conclusion was reached in a multicentre study of 141 patients (mean age 78 years) with cardioinhibitory CSH [109].

Inherited arrhythmogenic diseases

Major advances have been made in our understanding of the basic mechanisms, genetics and clinical features of the inherited arrhythmogenic diseases (IADs) over the past 2 years. Since these cannot all be covered in this short overview, only some of the major studies with important implications for general cardiologists will be mentioned. The rapid expansion in our knowledge of the genetic basis of the IADs and rise in commercially available clinical genetic services has brought with it an additional dimension to how we manage these conditions. The reader is referred to a number of useful recently published reviews that examine these issues in more detail [110–112].

SCD without morphological evidence of heart disease accounted for 23% of cases in a recent pathological study of UK athletes [113]. Potential causes of unexplained cardiac arrest were systematically evaluated in a prospective study involving 63 patients in nine centres across Canada [114]. The tests, which included cardiac MRI, signal-averaged ECG, exercise testing, drug challenge and selective electrophysiology (EP) testing, resulted in a specific diagnosis (IAD, early repolarisation, coronary spasm and myocarditis) in 35 patients (56%). The remaining 28 patients were considered to have idiopathic VF. Subsequent genetic testing performed in 19 patients found evidence of causative mutations in nine (47%) of these. Family screening of 64 family members of the nine patients with causative mutations led to the discovery of mutations in 15 individuals (23%), who were subsequently treated. This study provides evidence that targeted genetic testing may play a part in helping to diagnose genetically mediated arrhythmia syndromes, which may result in successful family screening.

An important study that investigated the presence of genetic factors or modifiers that could partly explain the phenomenon of incomplete penetrance seen in congenital long QT syndrome (LQTS) identified the nitric oxide synthase 1 adaptor protein (NOS1AP) as one such candidate [115]. This protein was chosen on the basis of previous studies that showed an association between genetic variants of NOS1AP and small quantitative increases in the QT interval and an increased risk of death in a general population [77,116]. In the study involving a South African LQTS population (500 subjects, 205 mutation carriers), NOS1AP variants were found to be significantly associated with the occurrence of symptoms, clinical severity (including cardiac arrest and SCD) and a greater likelihood of having a QT interval in the top 40% of values among all mutation carriers. In another study involving 901 patients enrolled in a prospective LQTS registry, three NOS1AP marker single nucleotide polymorphisms (SNPs rs4657139, rs16847548 and rs10494366) were genotyped to assess the effect of variant alleles on QTc and on the incidence of cardiac events [117]. The investigators found that variant alleles tagged by SNPs rs4657139 and rs16847548 were associated with an average QTc prolongation of 7 and 8 ms, respectively, whereas rs4657139 and rs10494366 were associated with an increased incidence of cardiac events. Furthermore, the rs10494366 minor allele was an independent prognostic marker among patients with QTc <500 ms, but not in the entire cohort. These two studies demonstrate that genetic testing for variants in the NOS1AP and tagged SNPs may be clinically useful for risk stratification of patients with congenital LQTS and potentially guide the choice of therapeutic strategies.

The FINGER (France, Italy, Netherlands, GERmany) registry, one of the largest series on patients with Brugada syndrome (BrS) so far, involved 1029 consecutive individuals (745 men; 72%) with BrS (with a spontaneous or drug-induced type I ECG) who were followed up for a median period of 31.9 months [118]. The cardiac event rate per year was 7.7% in patients with aborted SCD, 1.9% in patients with syncope and 0.5% in asymptomatic patients. This study provides important information that the event rate among asymptomatic patients with a Brugada ECG (which comprised 64% of subjects in the registry) is low. In addition, symptoms and a spontaneous type 1 ECG were predictors of arrhythmic events,

whereas gender, familial history of SCD, inducibility of VTs during an EP study and the presence of an SCN5A mutation were not predictive of arrhythmic events.

In an interesting mechanistic study of BrS, in vivo high-density mapping using non-contact mapping array was performed in the right ventricle of 18 patients with BrS and 20 controls [119]. The investigators identified marked regional endocardial conduction delay and heterogeneities in repolarisation in patients with BrS and proposed that the slow-conduction zones may have a role in the initiation and maintenance of ventricular arrhythmias.

In line with these findings, an outstanding study was subsequently performed in which nine symptomatic patients with BrS who had recurrent VF episodes underwent endocardial and epicardial mapping of the right ventricle. Ablation at unique abnormal low voltage sites (clustering exclusively in the anterior aspect of the RVOT epicardium) rendered VT/VF non-inducible in seven of the nine patients, with no recurrence of ventricular arrhythmias in all patients over a follow-up period of 20±6 months. Interestingly, normalisation of the Brugada ECG pattern was seen in eight patients after ablation. This important proof-of-concept study lends further support to the notion that the underlying EP mechanism in patients with BrS is delayed depolarisation in the RV outflow tract (specifically over the anterior epicardial region) and demonstrates for the first time that substrate modification may be an effective strategy in patients with symptomatic BrS with recurrent VF episodes.

Flecainide has recently emerged as a promising new treatment for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). In a mouse model of CPVT, flecainide was found to prevent arrhythmias by inhibiting cardiac ryanodine receptor-mediated calcium release [120]. In the same publication, flecainide also completely prevented CPVT in two patients who had remained highly symptomatic with conventional drug treatment. In a clinical study of 33 patients who had received flecainide because of exercised-induced ventricular arrhythmias despite conventional treatment, flecainide was found to either partially or completely reduce the arrhythmias in 76% of cases [121].

აღმანახი 2011: გულის არითმიები და პეისინგი

რ. ლიუ

კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, სინგაპურის ნაციონალური გულის ცენტრი

არითმიის მკურნალობაში ყურადღება გამახვილებულია ორ საკვანძო საკითხზე: არითმიის პროგრესირების ან რეკურენტულობის და კარდიოვასკულური რისკის შემცირებაზე, რაც თავისთავად გულისხმობს სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას და სიკვდილობის შემცირებას. წარმოდგენილი ნაშრომის გაცნობა დიდ სარგებელს მოუტონს ამ საკითხზე მომუშავე სპეციალისტებს.

References:

1. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–9.
2. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–17.
3. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928–38.
4. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:24–9.

5. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation* 1999;100:2276–81.
6. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.
7. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM, et al. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J* 2010;31:1717–21.
8. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–87.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
10. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:104–23.
11. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalisation or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174–80.
12. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial). *Am J Cardiol* 2011;107:1019–22.
13. Fedida D, Orth PM, Chen JY, et al. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1227–38.
14. Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, et al. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010;159:1095–101.
15. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313–21.
16. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009;95:924–30.
17. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–73.
18. Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation* 2007;116:2101–9.
19. Ramadeen A, Laurent G, dos Santos CC, et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids alter expression of fibrotic and hypertrophic genes in a dog model of atrial cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010;7:520–8.
20. Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, et al. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation* 2009;120:2315–21.
21. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2363–72.
22. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13:174–81.
23. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:46–53.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
25. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:1144–50.
26. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–83.
 27. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246–53.
 28. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131–6.
 29. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–78.
 30. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
 31. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523–32.
 32. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
 33. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534–42.
 34. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417–24.
 35. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9–14.
 36. Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:594–600.
 37. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301:2571–7.
 38. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, et al. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med* 1986;315:1183–7.
 39. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739–45.
 40. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation* 2010;121:200–7.
 41. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009;120:1768–74.
 42. Kurl S, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H, et al. Plasma N-terminal fragments of natriuretic peptides predict the risk of stroke and atrial fibrillation in men. *Heart* 2009;95:1067–71.
 43. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al. Short-term fluctuations of plasma NT-proBNP levels in patients with new-onset atrial fibrillation: a way to assess time of onset? *Heart* 2010;96:1033–6.
 44. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319–27.

45. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, et al. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:764–70.
46. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305:2080–7.
47. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353–7.
48. Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL, et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation* 2010;122:976–84.
49. Kaab S, Darbar D, van NC, et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2009;30:813–19.
50. Husser D, Adams V, Piorkowski C, et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:747–53.
51. Body SC, Collard CD, Shernan SK, et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:499–506.
52. Virani SS, Brautbar A, Lee VV, et al. Usefulness of single nucleotide polymorphism in chromosome 4q25 to predict in-hospital and long-term development of atrial fibrillation and survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2011;107:1504–9.
53. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2010;304:2263–9.
54. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA, et al. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. *Circulation* 2010;122:2009–15.
55. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–40.
56. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2308–16.
57. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160–6.
58. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;122:2368–77.
59. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. Long-term efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation: impact of additional targeting of fractionated electrograms. *Heart* 2010;96:1372–8.
60. Oral H, Chugh A, Yoshida K, et al. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:782–9.
61. Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, et al. Relationship between renal function and the risk of recurrent atrial fibrillation following catheter ablation. *Heart* 2011;97:137–42.
62. Chao TF, Sung SH, Wang KL, et al. Associations between the atrial electromechanical interval, atrial remodelling and outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 2011;97:225–30.
63. Den Uijl DW, Delgado V, Bertini M, et al. Impact of left atrial fibrosis and left atrial size on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart*. Published Online First: 25 February 2011. doi:10.1136/hrt.2010.215335
64. Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, et al. Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by preablation delayed enhancement of left atrium by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2010;160:877–84.
65. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels and recurrent arrhythmia after successful ablation of lone atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2077–82.
66. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009;301:1779–89.

67. Rashba EJ, Lamas GA, Couderc JP, et al. Electrophysiological effects of late percutaneous coronary intervention for infarct-related coronary artery occlusion: the Occluded Artery Trial-Electrophysiological Mechanisms (OAT-EP). *Circulation* 2009;119:779–87.
68. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;122:1258–64.
69. Wijnmaalen AP, Schalij MJ, von der Thussen JH, et al. Early reperfusion during acute myocardial infarction affects ventricular tachycardia characteristics and the chronic electroanatomic and histological substrate. *Circulation* 2010;121:1887–95.
70. Liew R. Prediction of sudden arrhythmic death following acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:1086–94.
71. Slawnych MP, Nieminen T, Kahonen M, et al. Post-exercise assessment of cardiac repolarization alternans in patients with coronary artery disease using the modified moving average method. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1130–7.
72. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:471–9.
73. Piccini JP, Starr AZ, Horton JR, et al. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary disease and left ventricular ejection fraction > 35%. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:206–14.
74. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2769–77.
75. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:821–8.
76. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2753–9.
77. Kao WH, Arking DE, Post W, et al. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation* 2009;119:940–51.
78. Arking DE, Khera A, Xing C, et al. Multiple independent genetic factors at NOS1AP modulate the QT interval in a multi-ethnic population. *PLoS One* 2009;4:e4333.
79. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–8.
80. Dorian P, Hohnloser SH, Thorpe KE, et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT). *Circulation* 2010;122:2645–52.
81. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, et al. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 2010;122:597–602.
82. Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, et al. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HIJAMI-II registry. *Heart* 2009;95:216–20.
83. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–36.
84. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:31–40.
85. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357:2657–65.

86. Schmidt B, Chun KR, Baensch D, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation? *Heart Rhythm* 2010;7:1746–52.
87. Cano O, Hutchinson M, Lin D, et al. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:799–808.
88. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation a multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2366–72.
89. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009;95:1230–7.
90. FD Munoz, FF Syed, A Noheria, et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Published Online First: 18 February 2011. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02021.x.
91. Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:663–8.
92. Wijnmaalen AP, Delgado V, Schalij MJ, et al. Beneficial effects of catheter ablation on left ventricular and right ventricular function in patients with frequent premature ventricular contractions and preserved ejection fraction. *Heart* 2010;96:1275–80.
93. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38.
94. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95.
95. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:813–20.
96. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985–92.
97. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–46.
98. St John SM, Ghio S, Plappert T, et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation* 2009;120:1858–65.
99. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–34.
100. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–72.
101. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:70–8.
102. Zhang Q, van Bommel RJ, Fung JW, et al. Tissue Doppler velocity is superior to strain imaging in predicting long-term cardiovascular events after cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2009;95:1085–90.
103. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159–66.

104. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:566–75.
105. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:2660–8.
106. Sagar S, Shen WK, Asirvatham SJ, et al. Effect of long-term right ventricular pacing in young adults with structurally normal heart. *Circulation* 2010;121:1698–705.
107. Galve E, Sambola A, Saldana G, et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart* 2010;96:352–6.
108. Parry SW, Steen N, Bexton RS, et al. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart* 2009;95:405–9.
109. Ryan DJ, Nick S, Colette SM, et al. Carotid sinus syndrome, should we pace? A multicentre, randomised control trial (Safespace 2). *Heart* 2010;96:347–51.
110. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice. *Circulation* 2011;123:1021–37.
111. Brugada R. Sudden death: managing the family, the role of genetics. *Heart* 2011;97:676–81.
112. Bastiaenen R, Behr ER. Sudden death and ion channel disease: pathophysiology and implications for management. *Heart* 2011;97:1365-72.
113. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, et al. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. *Heart* 2009;95:1409–14.
114. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278–85.
115. Crotti L, Monti MC, Insolia R, et al. NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1657–63.
116. Arking DE, Pfeufer A, Post W, et al. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. *Nat Genet* 2006;38:644–51.
117. Tomas M, Napolitano C, De GL, et al. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2745–52.
118. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635–43.
119. Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ, et al. High-density substrate mapping in Brugada syndrome: combined role of conduction and repolarization heterogeneities in arrhythmogenesis. *Circulation* 2009;120:106–4.
120. Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380–3.
121. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2244–54.

Almanac 2011: Cardiomyopathies. The National Society Journals Present Selected Research that Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology

Perry M Elliott, Saidi A Mohiddin***

*The Heart Hospital, 16-18 Westmoreland Street, London; UK**

*Department of Cardiology, The London Chest Hospital, London, UK***

Competing interests None.

Provenance and peer review Commissioned; internally peer reviewed.

Introduction

Cardiomyopathies are myocardial disorders in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal in the absence of coronary artery disease, hypertension, valvular disease and congenital heart disease, sufficient to cause the observed myocardial abnormality. They are classified into a number of morphological and functional phenotypes that can be caused by genetic and non-genetic mechanisms. A few key themes have been dominant in 2010–11, foremost of which are the use (and interpretation) of increasingly sophisticated genetic analyses and the use of new non-invasive imaging techniques to study clinical phenotypes. There were few advances in treatment reported and it remains clear that there is a need for properly conducted randomised trials in all forms of cardiomyopathy.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

HCM is defined by the presence of myocardial hypertrophy unexplained by loading conditions. It is a genetic disorder predominantly caused by mutations in sarcomere protein genes, but other genetic diseases, including metabolic disorders such as Anderson–Fabry disease, account for a substantial minority of cases [1].

The literature over the past year illustrates the continued importance of conventional diagnostic tools such as ECG and echocardiography in the diagnosis of HCM, but various refinements using different technical approaches, such as deformation imaging and 3D echo, were reported. Perhaps the most important advance has been the use of cardiac MRI. Two aspects were prominent: the ability of cardiac magnetic resonance (CMR) to detect myocardial segments ‘invisible’ to echocardiography (eg, posterior septum and apex) and probably more importantly, the ability to image myocardial scar using gadolinium enhancement. Numerous papers have examined the pattern and distribution of scar and its relation to clinical presentation and prognosis [2–4]. Most data suggest that the presence of scar is predictive of heart failure rather than sudden cardiac death, but larger unbiased cohort studies are required. Methods to detect diffuse fibrosis are likely to be even more important as this probably develops at an early stage of the disease and represents an important therapeutic target [5,6].

Management

Many patients with HCM experience premature death or have decades of poor health. The current state-of-the-art in the management of each patient with HCM focuses on three aspects of the disease: identification of individuals who are at increased risk of sudden cardiac death and thus might benefit from implantable cardioverter-defibrillator (ICD) treatment; relief of left ventricular (LV) outflow tract obstruction and palliation of limiting symptoms caused by systolic or diastolic dysfunction. In all three areas, treatments remain suboptimal, particularly in the prevention of progressive heart failure. Potential benefits of presymptomatic diagnoses in affected family members, largely justified on the basis of sudden death prevention, is also an emerging theme in many papers [7,8].

Relief of LV outflow obstruction

Several meta-analyses comparing the results of septal myectomy with septal alcohol ablation have been published [9–12]. In general, these studies show that alcohol septal ablation is associated with broadly similar mortality rates and improvements in functional status to those reported for surgical treatment, albeit with a higher risk of permanent pacemaker implantation and greater postintervention outflow tract gradient. Some series have shown an excess of deaths after alcohol ablation, resulting in cautionary comments about the safety of this procedure. The search for alternative treatments for outflow tract obstruction also continues with reports of radiofrequency ablation of the septum and reappraisal of dual chamber atrioventricular sequential pacing [13–15]. In the absence of a randomised comparison, the controversies about the relative strengths and weaknesses of each of these treatments will

continue. Currently, invasive treatment of LV outflow obstruction is recommended only in patients with drug-refractory symptoms.

Sudden cardiac death

In contemporary practice, a small number of clinical risk markers are used in aggregate to predict the probability of sudden cardiac death and the need for ICDs [16,17]. While remaining valid, current approaches have important limitations. In particular, many patients receiving ICDs for primary prevention never require device intervention, are exposed to risks of device-related complications and remain at risk of premature death from thromboembolic stroke and progressive heart failure [18]. In addition, while the genetic causes of HCM in children are similar to those in adults [19], conventional risk prediction algorithms may not apply to paediatric populations [20]. Further data on risk prediction and randomised trials of interventions that might prevent disease progression are clearly necessary.

Refractory symptomatic HCM

It has been hypothesised that excessive sarcomeric energy consumption is important in the pathophysiology of HCM and other heart muscle diseases. The mechanism of this energetic disturbance is not understood, but high energy phosphate ratios are reduced in patients with mutations in sarcomere proteins and little or no hypertrophy, suggesting that energy deficiency is a fundamental characteristic of the HCM phenotype. As disturbance of fatty acid metabolism is one the key drivers of inefficient energy use in the failing heart [21], perhexiline, an inhibitor of mitochondrial fatty acid uptake, was used to treat exertional symptoms in a randomised placebo-controlled trial. Perhexiline improved symptoms, exercise capacity and diastolic function during exercise in symptomatic patients with non-obstructive HCM, suggesting that this and similar drugs might be of use in some patients [22].

Family screening

Recently published cost-benefit analyses comparing genetic and clinical screening strategies provide an economic argument for the use of genetic testing in family screening [7,8]. However, the published models are based on the assumption that risk-prediction algorithms developed and validated in populations at relatively high risk (largely comprising proband patients) apply equally to cohorts at lower baseline risk (Moons et al., unpublished data). In addition, confounders such as family size, disease penetrance, genetic variants of uncertain significance and the relatively high frequency of compound heterozygosity are largely unaccounted for in current cost-efficacy models. Prospective evaluation of different screening strategies is necessary.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a genetic heart muscle disease characterised histologically by cardiomyocyte loss and replacement by fibrous or fibrofatty tissue, and clinically by arrhythmia, sudden cardiac death and heart failure. In many people, the disease is caused by mutations in genes that encode components of the intercalated disc of cardiomyocytes [23]. Clinically, ARVC is difficult to diagnose, requiring integration of data from family members, genetic testing, electrocardiography and imaging techniques.²⁴ The major management problems in ARVC are prevention of sudden cardiac death and treatment of symptomatic arrhythmia and heart failure.

Aetiology

Systematic family studies have shown that ARVC is inherited in up to 50% of cases as an autosomal dominant trait with incomplete penetrance and variable clinical expression. To date, most studies have shown that the majority of familial cases are caused by heterozygous mutations in genes encoding desmosomal proteins, but other genes have been implicated including transforming growth factor β 3 and transmembrane protein 43 (TMEM43), a cytoplasmic membrane protein [23,25]. Over the past year, further evidence of genetic heterogeneity has been demonstrated by the discovery of pathogenic mutations in desmin, an intermediate filament protein, and titin [26–28]. In addition, studies continue to report complex genetic status in many patients with multiple variants in different desmosomal genes [29]. The presence of multiple mutations appears to increase the severity of the clinical phenotype, but also poses a challenge for the interpretation of genetic testing, particularly with regard to variants that may occur in normal populations which do not cause disease in themselves, but might conceivably alter disease susceptibility in the presence of other genetic or environmental factors.

Diagnostic criteria

As in other heart muscle diseases, current diagnostic paradigms for ARVC represent the latest iteration of a scientific and clinical narrative that began with the study of severe cases presenting with sudden cardiac death or ventricular arrhythmia. Pathological examination of postmortem specimens from

these advanced forms of the disease were used to establish histological hallmarks of the disease—namely, fibrofatty replacement, aneurysm formation and right ventricular dilatation. Thereafter, standard clinical tools such as ECG, ventriculography, echocardiography and latterly cardiac MRI have been used to diagnose ever more subtle manifestations of this histological phenotype. Recognition that the disease is a familial trait caused by mutations in genes that code for proteins of the intercalated disc, has added to this complexity [30]. A rationalisation of these different aspects of the disease formed the basis for modified diagnostic criteria published simultaneously in *Circulation* and the *European Heart Journal* in 2010. This important paper has already defined future clinical and scientific enquiry, and evidence from families suggests that the sensitivity and specificity of the criteria have improved [31,32]. Nevertheless, the greater emphasis on quantification and genotyping is already posing significant diagnostic and management challenges. For example, athletic training alone may result in a phenotype that fulfils criteria in the absence of genetic evidence for the disease [33] and ECG criteria may also show considerable variability with time [34].

Prevention of sudden death

In spite of the reputation of ARVC as a major cause of sudden cardiac death, prospective data on the risk of sudden death in unselected populations and its prevention are surprisingly few. Current AHA/ACC/ESC 2006 guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death recommend ICD implantation in patients with ARVC who have documented sustained ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) and who are receiving optimal medical treatment with reasonable expectation of survival with a good functional status for more than 1 year. Recommendations in patients without these features are necessarily more speculative. Retrospective analyses have identified a number of possible predictors of adverse outcome in probands, including early age of onset of symptoms, participation in competitive sports, a malignant family history, severe right ventricular dilatation, LV involvement, syncope, episodes of ventricular arrhythmias and increased QRS dispersion on 12-lead ECG. In 2010, Corrado and colleagues published a study on 106 consecutive patients with ARVC who received an ICD based on one or more arrhythmic risk factors, such as syncope, non-sustained VT, familial sudden death and inducibility at programmed ventricular stimulation [35]. During follow-up, 24% of patients had appropriate ICD interventions, 17 of which (16%) were for VF or ventricular flutter. All patients survived to 48 months. Syncope was the most important predictor of ICD intervention but programmed ventricular stimulation had a low accuracy for predicting ICD treatment. These data add to current advice for ICD implantation in symptomatic patients, but the issue of primary prevention in asymptomatic patients remains a question for the future.

Dilated cardiomyopathy (DCM)

DCM, when defined as LV dilatation and systolic impairment in the absence of previous myocardial infarction, is one of the commonest heart muscle diseases in developed countries.

Over the past year, research emphasising the importance of genetics in the aetiology of inherited and apparently acquired forms of DCM has been a prominent feature. Tissue characterisation imaging with CMR is another notable feature of recent DCM research, with studies suggesting that it provides additional diagnostic and prognostic information. Patient management continues to consist largely of standard symptomatic and prognostic heart failure treatments, but recent work has begun to identify the importance of aetiology in determining management.

Aetiology

The difficulty in distinguishing between inherited and acquired cases of DCM remains a major challenge as the profile of clinical findings rarely helps to identify aetiology. In cases of sporadic disease (ie, in the absence of affected family members), circumstantial evidence may suggest the causative cardiac injury is inflammatory, toxic, load or heart rate dependent, or due to metabolic abnormalities. However, recently published data suggest that genetic susceptibility is often underestimated in apparently sporadic disease. In the past, animal data have demonstrated the importance of host genetic factors in determining susceptibility to cardiomyotropic viral pathogens³⁶; in 2010, an association between myocarditis and common gene variants was reported for the first time in humans [37]. In peripartum cardiomyopathy, studies demonstrated an association of a chromosomal locus with peripartum DCM [38] and the presence of undiagnosed DCM in first-degree family members (3 of 10) of women diagnosed with peripartum DCM [39].

Recent genetic studies have also challenged previously accepted concepts of disease pathogenesis [40–54]. A study of 100 unrelated patients with idiopathic DCM [41] identified desmosomal gene

sequence variants (some previously associated with ARVC) in 18 patients, five of which were classified as pathogenic. In limited co-segregation studies in two of the pedigrees, no mutant gene carriers fulfilled diagnostic criteria for either ARVC or DCM, but frequent ventricular ectopy and/or myopathic patterns of late gadolinium enhancement (LGE) were detected in some mutation carriers with normal echocardiograms. These findings illustrate the frequency of genetic variants in patients with DCM and the heterogeneous and often subtle manifestations of disease in relatives who carry the same variant.

Advanced cardiac imaging and myocardial characterisation

Tissue characterisation, CMR's unique contribution to non-invasive imaging, can differentiate normal myocardium from oedematous, fibrotic and infiltrated myocardium and can detect fatty change. In specific clinical situations, the profile, spatial distribution and temporal characteristics of tissue abnormalities, can differentiate between causes of cardiac damage [55–57]. Myocardial LGE after myocardial infarction is typically subendocardial; in non-ischaemic DCM, LGE is detected in at least one-third of cases [58-60] and is typically mid-wall or subepicardial, but neither the presence of LGE or its localisation are specific for any particular aetiology [41,61,62]. However, recently published work suggests that the presence of LGE may be a marker of disease severity and is prognostically important in some settings [58-60;63-65]. Management strategies that incorporate LGE findings have not been formulated or assessed.

CMR in the diagnosis of myocarditis, in particular with respect to acute and chronic abnormalities in tissue characteristics and their relation to disease progression to DCM and to the development of heart failure [56,57,66].

Larger studies are now needed to validate CMR diagnostic criteria for myocarditis in a variety of clinical settings (eg, in a cohort with idiopathic DCM), and to establish whether CMR findings have prognostic value.

Treatment

Guidelines for pharmacological and device therapies in heart failure make little reference to aetiology-specific management. In considering indications for device therapy (both ICD and cardiac resynchronisation therapy), major national guidelines suggest slightly different criteria for non-ischaemic than for ischaemic heart failure that recognise the greater likelihood that, on average, non-ischaemic DCM may have a better prognosis [67-69].

Recent work by Millat et al identifies some of the hazards in assuming homogeneity among patients with DCM.⁴⁵ They demonstrated that nearly 10% of unrelated patients with DCM had mutations in LAMIN A/C, a cause of DCM associated with particularly high risks of ventricular arrhythmias and progressive conduction disease [70]. Similar complications are also common in the cardiomyopathy associated with myotonic dystrophy [71,72].

More conventional imaging findings may also be important in refining device therapy [73–75]. Recent publications describe the prognostic importance of functional mitral regurgitation, a feature of DCM related to LV geometry, contractility and dyssynchrony [76,77]. Rossi et al demonstrate, in non-ischaemic DCM, that functional mitral regurgitation is associated with doubling of a combined end point of all-cause mortality hospitalisation and worsening heart failure [74].

Genetics

Many of the inherited cardiac conditions for which a genetic cause was first detected were highly penetrant monogenic diseases with a readily detectable cardiac phenotype amenable to discovery approaches such as genetic linkage. In suitably sized pedigrees with highly penetrant disease, linkage analysis can provide statistical associations between a genetic locus/mutation with a disease phenotype (ie, a statistically robust co-segregation expressed as a logarithmic or LOD score). This classic genetic technique continues to deliver new genetic findings in hereditary heart muscle disease [78,79].

More restricted candidate approaches in mutation detection have predominated in recent research; advantages include lower costs and an ability to study small families or individuals with low penetrance disease. Candidate genes are selected for a number of reasons that include membership in a gene group already associated with disease (eg, sarcomeric or desmosomal genes), an understanding that the gene's function may be important in the development of the phenotype (eg, genes involved in hypertrophic signalling) and particular features identified in the disease state (eg, differences in myocardial gene expression profiles between affected and normal subjects).

Recently published work presenting associations between new candidate genes and heart muscle disease may be considered in at least three categories: descriptions of relative frequencies of genetic

abnormalities in genes known to cause a specific disease [18,43,45,48]; searches for sequence variants in genes associated with one heart muscle disease in another (cross-over or overlapping phenotypes) [28,41,42,46-49,52,80] and discovery of sequence variants in new candidates not previously associated with any cardiac disease [81,82].

Until recently, largely empirical evidence has been used to support candidate gene choice but selection methods influence the pre-test probability that variants in the target gene are disease causing. More quantitative techniques for the identification of candidate genes have recently been described [83–85].

Villard and colleagues performed genome-wide association studies on pooled DNA samples obtained from patients with apparently sporadic idiopathic DCM [83]. Two single nuclear polymorphisms on chromosomes 1p36 and 10q26 were significantly associated with DCM. An interpretation of these data is that these loci contain genes that play an important, but not causal, role in the development of sporadic DCM. However, several mutations in one of the candidate genes (BAG3, chromosome 10 locus) were identified in patients with familial DCM; several of these mutations co-segregated with the familial phenotype. It must be noted that it was unlikely that this study was designed to identify candidate genetic causes of DCM; in any case, none of the loci containing any of the many known DCM genes were identified.

Remarkably, another methodological first for cardiomyopathy also identified BAG3 as a cause of DCM. In the proband and in three affected family members of a multigenerational pedigree with autosomal dominant DCM, Norton et al performed both whole exon sequencing and a genome-wide assessment of copy number variation (CNV) [84]. After exome sequencing, none of the genetic variants identified in the proband co-segregated with the disease. The high-density genome-wide CNV assay (said to have single-exon resolution) detected a deletion encompassing exon 4 of BAG3 that co-segregated with disease. As mutation detection strategies reliant only on sequencing coding regions of the genome will fail to detect CNVs caused by large deletions or insertions, future CNV studies may yet tell us that large deletions in genes already associated with cardiomyopathies are an important cause of these diseases.

Finally, using a more basic and inclusive approach to identifying candidate genes, Neely and colleagues assessed the effects of cardiac-specific ‘knock-down’ (with RNA-i) of more than 7000 genes in *Drosophila* reared under conditions of cardiac stress [85]. The authors identified nearly 500 evolutionarily conserved genes and pathways likely to have critical and conserved roles in the cardiovascular system. Their findings identify many targets for future candidate gene studies; for example, altered cardiac repolarisation is associated with a common polymorphism in the human isoform of a gene associated with a DCM phenotype in *Drosophila*.

New technology

The term next-generation sequencing (NGS) refers to a number of technologies that provide massively parallel, high throughput DNA sequencing. Technological advances in the preparation of DNA before sequencing (enriching and labelling, for example), in sequencing chemistry and in bioinformatics will result in reduced costs and improvements in automation, accuracy and coverage. Recently published reviews describe NGS in more detail, and specifically with reference to inherited heart disease [86,87].

As the inherited heart muscle diseases have striking allelic and locus heterogeneity (multiple mutations in many different genes), NGS will enable a step-change in both research and diagnostic applications of DNA sequencing. The first few reports of NGS being used to detect mutations in these conditions were published in 2010 and 2011 [84,88-90].

აღმანახი 2011: კარდიომიოპათიები

პ.მ. ელიოტი*, ს.ა. მოჰიდინი**

გულის ჰოსპიტალი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო*
 კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო**

წარმოდგენილ ნაშრომში განხილულია პიკერტროფიული კარდიომიოპათიის, დილატაციური კარდიომიოპათიისა და არითმოგენული მარჯვენა პარკუჭოვანი კარდიომიოპათიის დიაგნოსტიკის კრიტერიუმები; თანამედროვე ჭრილში განხილულია გენეტიკის საკითხები, ახალი ტექნოლოგიები, დაავადებათა მართვისა დამკურნალობის უახლესი მიღწევები.

References:

1. Hagege AA, Caudron E, Damy T, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for fabry disease using a filter-paper test: the focus study. *Heart* 2011;97:131–6.
2. Olivotto I, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:261–7.
3. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:867–74.
4. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:875–87.
5. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation* 2010;122:138–44.
6. Ho CY, Lopez B, Coelho-Filho OR, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2010;363:552–63.
7. Ingles J, McGaughan J, Scuffham PA, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2011. (in press). doi:10.1136/heartjnl-2011-300368
8. Wordsworth S, Leal J, Blair E, et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J* 2010;31:926–35.
9. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:823–34.
10. Ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010;3:362–9.
11. Nishimura RA, Ommen SR. Septal reduction therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and sudden death: what statistics cannot tell you. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:91–3.
12. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, et al. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:97–104.
13. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:572–6.
14. Galve E, Sambola A, Saldana G, et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart* 2010;96:352–6.
15. Mohiddin SA, Page SP. Long-term benefits of pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2010;96:328–30.
16. Bos JM, Maron BJ, Ackerman MJ, et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010;106:1481–6.

17. Christiaans I, van Engelen K, van Langen IM, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace* 2010;12:313–21.
18. C O'Mahony, PD Lambiase, G Quarta, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. Published Online First: 13 July 2011. doi:10.1136/hrt.2010.217182.
19. Kaski JP, Syrris P, Esteban MT, et al. Prevalence of sarcomere protein gene mutations in preadolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovas Genet* 2009;2:436–41.
20. JP Moak, ES Leifer, D Tripodi, et al. Long-term follow-up of children and adolescents diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for adverse arrhythmic events. *Pediatr Cardiol*. Published Online First: 13 April 2011. PMID:21487794
21. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278–86.
22. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122:1562–9.
23. Corrado D, Basso C, Pilichou K, et al. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart* 2011;97:530–9.
24. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806–14.
25. Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace* 2010;12:861–8.
26. Otten E, Asimaki A, Maass A, et al. Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks. *Heart Rhythm* 2010;7:1058–64. the official journal of the Heart Rhythm Society.
27. Klauke B, Kossmann S, Gaertner A, et al. De novo desmin-mutation n116s is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2010;19:4595–607.
28. Taylor M, Graw S, Sinagra G, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation* 2011;124:876–85.
29. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2317–27.
30. Cox MG, van der Zwaag PA, van der Werf C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: pathogenic desmosome mutations in index-patients predict outcome of family screening: Dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy genotype-phenotype follow-up study. *Circulation* 2011;123:2690–700.
31. Quarta G, Muir A, Pantazis A, et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation* 2011;123:2701–9.
32. Protonotarios N, Anastasakis A, Antoniadis L, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia on the basis of the revised diagnostic criteria in affected families with desmosomal mutations. *Eur Heart J* 2011;32:1097–104.
33. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, et al. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart* 2010;96:1268–74.
34. Quarta G, Ward D, Tome Esteban MT, et al. Dynamic electrocardiographic changes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2010;96:516–22.
35. Corrado D, Calkins H, Link MS, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144–52.
36. Wiltshire SA, Leiva-Torres GA, Vidal SM. Quantitative trait locus analysis, pathway analysis, and consomic mapping show genetic variants of *tnni3k*, *fpgt*, or *h28* control susceptibility to viral myocarditis. *J Immunol* 2011;186:6398–405.

37. Gorbea C, Makar KA, Pauschinger M, et al. A role for toll-like receptor 3 variants in host susceptibility to enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Biol Chem* 2010;285:23208–23.
38. Horne BD, Rasmuson KD, Alharethi R, et al. Genome-wide significance and replication of the chromosome 12p11.22 locus near the pthlh gene for peripartum cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:359–66.
39. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:2169–75.
40. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:232–9.
41. Elliott P, O'Mahony C, Syrris P, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:314–22.
42. Garcia-Pavia P, Syrris P, Salas C, et al. Desmosomal protein gene mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation: a clinicopathological study. *Heart* 2011;97:1744–52.
43. Cowan J, Li D, Gonzalez-Quintana J, et al. Morphological analysis of 13 Imna variants identified in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:6–14.
44. Caleshu C, Day S, Rehm HL, et al. Use and interpretation of genetic tests in cardiovascular genetics. *Heart* 2010;96:1669–75.
45. Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P, et al. Clinical and mutational spectrum in a cohort of 105 unrelated patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Med Genet* 2011;54:e570–5.
46. Moller DV, Andersen PS, Hedley P, et al. The role of sarcomere gene mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2009;17:1241–9.
47. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:367–74.
48. Rampersaud E, Siegfried JD, Norton N, et al. Rare variant mutations identified in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol* 2011;31:39–47.
49. Caleshu C, Sakhuja R, Nussbaum RL, et al. Furthering the link between the sarcomere and primary cardiomyopathies: restrictive cardiomyopathy associated with multiple mutations in genes previously associated with hypertrophic or dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet A* 2011;155A:2229–35.
50. Kaski JP, Syrris P, Burch M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008;94:1478–84.
51. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1444–53.
52. Hershberger RE, Norton N, Morales A, et al. Coding sequence rare variants identified in mybpc3, myh6, tpm1, tnnc1, and tnni3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:155–61.
53. Rampersaud E, Kinnamon DD, Hamilton K, et al. Common susceptibility variants examined for association with dilated cardiomyopathy. *Ann Hum Genet* 2010;74:110–16.
54. Armel TZ, Leinwand LA. Mutations at the same amino acid in myosin that cause either skeletal or cardiac myopathy have distinct molecular phenotypes. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:1007–13.
55. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a jacc white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475–87.
56. Monney PA, Sekhri N, Burchell T, et al. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart* 2010;97:1312–18.
57. Leurent G, Langella B, Fougerou C, et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:161–70.
58. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1977–85.

59. Lehrke S, Lossnitzer D, Schob M, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:727–32.
60. Malaty AN, Shah DJ, Abdelkarim AR, et al. Relation of replacement fibrosis to left ventricular diastolic function in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:333–8. official publication of the American Society of Echocardiography.
61. Holmstrom M, Kivisto S, Helio T, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin a/c gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:30. official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.
62. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, et al. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail* 2011;13:170–6.
63. Alter P, Rupp H, Adams P, et al. Occurrence of late gadolinium enhancement is associated with increased left ventricular wall stress and mass in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2011;13:937–44.
64. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2414–21.
65. Tigen K, Karaahmet T, Kirma C, et al. Diffuse late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance predicts significant intraventricular systolic dyssynchrony in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:416–22. official publication of the American Society of Echocardiography.
66. Escher F, Westermann D, Gaub R, et al. Development of diastolic heart failure in a 6-year follow-up study in patients after acute myocarditis. *Heart* 2011;97:709–14.
67. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focused update of esc guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 esc guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the heart failure association and the european heart rhythm association. *Eur Heart J* 2010;31:2677–87.
68. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy results of the IMAC (intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1112–18.
69. Verma A, Wulffhart Z, Lakkireddy D, et al. Incidence of left ventricular function improvement after primary prevention icd implantation for non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a multicentre experience. *Heart* 2010;96:510–15.
70. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin a/c gene mutations. *N Engl J Med* 2006;354:209–10.
71. McNally EM, Sparano D. Mechanisms and management of the heart in myotonic dystrophy. *Heart* 2011;97:1094–100.
72. Lallemand B, Clementy N, Brunet AB, et al. The evolution of infrahissian conduction time in myotonic dystrophy patients: clinical implications. *Heart* 2011. (in press). doi: 10.1136/heartjnl-2011-300143
73. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 2011;124:912–19.
74. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:1675–80.
75. Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, et al. Effects of cardiac resynchronisation therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular non-compaction. *Heart* 2011;97:295–300.
76. Agricola E, Oppizzi M, Galderisi M, et al. Role of regional mechanical dyssynchrony as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006;92:1390–5.
77. Donal E, De Place C, Kervio G, et al. Mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: Value of both regional left ventricular contractility and dyssynchrony. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:133–8. the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.

78. Chiu C, Bagnall RD, Ingles J, et al. Mutations in alpha-actinin-2 cause hypertrophic cardiomyopathy: a genome-wide analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1127–35.
79. Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:930–41.
80. Morales A, Painter T, Li R, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:2176–82.
81. Arimura T, Bos JM, Sato A, et al. Cardiac ankyrin repeat protein gene (ankrd1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:334–42.
82. Moulik M, Vatta M, Witt SH, et al. Ankrd1, the gene encoding cardiac ankyrin repeat protein, is a novel dilated cardiomyopathy gene. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:325–33.
83. Villard E, Perret C, Gary F, et al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011;32:1065–76.
84. Norton N, Li D, Rieder MJ, et al. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in bag3 as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2011;88:273–82.
85. Neely GG, Kuba K, Cammarato A, et al. A global in vivo drosophila rnai screen identifies not3 as a conserved regulator of heart function. *Cell* 2010;141:142–53.
86. Voelkerding KV, Dames S, Durtschi JD. Next generation sequencing for clinical diagnostics-principles and application to targeted resequencing for hypertrophic cardiomyopathy: a paper from the 2009 william beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn* 2010;12:539–51.
87. Ware JS, Roberts AM, Cook SA. Next generation sequencing for clinical diagnostics and personalised medicine: implications for the next generation cardiologist. *Heart* 2011. (in press). doi: 10.1136/heartjnl-2011-300742
88. Dames S, Durtschi J, Geiersbach K, et al. Comparison of the illumina genome analyzer and roche 454 gs flx for resequencing of hypertrophic cardiomyopathy-associated genes. *J Biomol Tech* 2010;21:73–80.
89. Meder B, Haas J, Keller A, et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:110–22.
90. Gowrisankar S, Lerner-Ellis JP, Cox S, et al. Evaluation of second-generation sequencing of 19 dilated cardiomyopathy genes for clinical applications. *J Mol Diagnost* 2010;12:818–27.

სპირონოლაქტონის ეფექტი ხანდაზმულ ავადმყოფთა კლინიკურ გამოსავალზე გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს

ი. ჯაში, ა. ქაჯაია, ნ. თავბერიძე, თ. ტურაშვილი
აკად. მ. წინამძღვრიშვილის სახ. კარდიოლოგიის ინსტიტუტი

გულის ქრონიკული უკმარისობა (გქუ) წარმოადგენს უდიდეს პრობლემას თანამედროვე კლინიკური კარდიოლოგიისათვის [1]. მიუხედავად იმისა, რომ გქუ ხასიათდება ცუდი პროგნოზით და ჰოსპიტალიზაციის მაღალი სიხშირით, მისი მართვა დღემდე არ არის სრულყოფილი [2,3].

ბოლო წლებში შემუშავებულმა მკურნალობის პრინციპებმა ნაწილობრივ გააუმჯობესა გქუ მიმდინარეობა, მაგრამ არსებითად ვერ შეცვალა პროგნოზი. ახალი მდგომარეობა გქუ მკურნალობაში გახდა შესაძლებელი კლინიკურ პრაქტიკაში სპირონოლაქტონის გამოყენების შემდეგ [4].

როგორც ცნობილია, გქუ მქონე ხანდაზმული ავადმყოფები ხასიათდებიან დაქვეითებული ცხოვრების ხარისხით, თანმხლები დაავადებების არსებობით, ხშირი ჰოსპიტალიზაციით, მრავალფეროვანი სიმპტომური მკურნალობით [5-7].

დგება საკითხი, რამდენად შესაძლებელია გქუ მქონე ხანდაზმული პაციენტების რეაბილიტაცია სპირონოლაქტონის მკურნალობის შემთხვევაში.

შრომის მიზანს წარმოადგენს სპირონოლაქტონის მოქმედების შესწავლა გქუ მქონე ხანდაზმულ ავადმყოფთა ცხოვრების და ჯანმრთელობის ხარისხზე და ფუნქციურ მდგომარეობაზე.

მასალა და მეთოდები: გამოკვლეულ იქნა 60 წელს გადაცილებული ორივე სქესის 78 თავისუფლად შერჩეული გქუ (II-III კლასი, NYHA-ს კლასიფიკაცია) მქონე ავადმყოფი და 20 გიდ მქონე ავადმყოფი, გულის ქრონიკული უკმარისობის გარეშე. გქუ ეთიოლოგიურ ფაქტორს წარმოადგენდა გიდ. ავადმყოფთა კვლევაში ჩართვა ხდებოდა მათი თანხმობის საფუძველზე.

თანხმად კვლევის ამოცანებისა ავადმყოფები დაყოფილ იქნენ ორ ჯგუფად: I ჯგუფის 37 ავადმყოფი ღებულობდა ტრადიციულ მკურნალობას ACE-ინჰიბიტორებითა (ან ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკატორებით, თუ არ იყო ტოლერანტობა ACE-ინჰიბიტორების მიმართ), ბეტა-ბლოკატორებით და შარდმდენი საშუალებებით, ხოლო II ჯგუფის 41 ავადმყოფი გქუ ტრადიციულ თერაპიასთან ერთად ღებულობდა სპირონოლაქტონი დოზით 25-50 მგ დღეში ერთხელ.

I ჯგუფის ავადმყოფები წარმოადგენდნენ კონტროლს II ჯგუფის ავადმყოფებისათვის, ხოლო I ჯგუფის ავადმყოფთა კონტროლს წარმოადგენდა გულის იშემიური დაავადების მქონე 20 ავადმყოფი, გქუ გარეშე.

ავადმყოფებს უტარდებოდათ ელექტროკარდიოგრაფია, ექოკარდიოგრაფია, ფიზიკური დატვირთვის სინჯი – 6-წუთიანი სიარულის ტესტი, სისხლის კლინიკური და ბიოქიმიური გამოკვლევა, ცხოვრების ხარისხის შეფასება ორი სახეობის ტესტის გამოყენებით: ჯანმრთელობის ხარისხის შკალა (Health satisfaction score) და მინესოტის კითხვარის (Living with heart failure questionnaire - MLHF) საშუალებით, მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 12 თვის შემდეგ. კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო შემდეგი: სინუსის კვანძის სისუსტე, სინოატრიალური და ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა, ჰიპოტონია, თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის მწვავე მოშლა, მწვავე მიოკარდიტი, პერიკარდიტი, ენდოკარდიტი და კოსტრიქციული პერიკარდიტი, გულის სარქველების ჰემოდინამიკურად მნიშვნელოვანი სტენოზი, გეგმიური ოპერაციები გულზე უახლოესი სამი წლის განმავლობაში, პარენტალური ორგანოების ფუნქციების მძიმე დარღვევები, ფიზიკური აქტივობის შეზღუდული დაავადებები (გარდა გულის ქრონიკული უკმარისობისა), რომლებიც წარმოადგენენ ხელის შემშლელს 6-წუთიანი ტესტის ინტერპრეტაციისთვის, ლაბორატორიული ტესტების კლინიკური მნიშვნელობის ცვლილებები.

მკურნალობის უსაფრთხოება ფასდებოდა ყველა ვიზიტზე. გამოკითხვის შედეგად ხდებოდა ძლიერი ან თუნდაც უმნიშვნელო არასასიამოვნო შეგრძნების დაფიქსირება.

მისი არსებობის შემთხვევაში ისაზღვრებოდა დაწყების ზუსტი დრო, ხანგრძლივობა, სიმძიმე და ფასდებოდა მისი კავშირის ალბათობა მკურნალობის დაწყებასთან. გარდა ამისა, კარვედილოლზე აღერგიული რეაქციის და გვერდითი მოვლენების მონიტორინგი მიმდინარეობდა სატელეფონო კავშირით, თვეში ერთხელ.

ციფრობრივი მონაცემების სტატისტიკურ დამუშავებას ვახდენდით სამედიცინო კომპიუტერული პროგრამა “MINITAB”-ის, კერძოდ, Two Sample T-Test and confidence interval-ის მეშვეობით.

ტაბულა №1. კვლევაში ჩართული ავადმყოფების საწყისი კლინიკური მაჩვენებლები

მაჩვენებლები	I ჯგუფი (37 ავადმყოფი)	II ჯგუფი (41 ავადმყოფი)	P
საშუალო ასაკი	71,1±5,4	71,9±5,9	>0,05
მამაკაცი, %	64	67	>0,05
კრეატინინი, მმოლ/ლ	112,6	116,4	>0,05
მარცხენა პარკუჭის სისტოლური დისფუნქციის ხარისხი (განდევნის ფრაქცია): მსუბუქი (<40-35%) საშუალო (<35-30%) მძიმე (<30%)	17 43 40	15 44 41	>0,05
NYHA კლასი: II III	16 21	17 24	>0,05
6-წუთიანი სიარულის ტესტი (მეტრი)	257,1 (230,6-275,3)	265,4 (246,3-288,5)	>0,05
წამლების მოხმარება (%): დიურეტიკი ACE-ინჰიბიტორი ანგიოტენზინ II ანტაგონისტი ბეტა-ბლოკატორები საგულე გლიკოზიდი	84 87 4 63 13	82 89 6 65 11	

შედეგები: კვლევა მიმდინარეობდა ორ ერთმანეთის მსგავს ჯგუფში (ტაბულა 1). გქუ ფუნქციური კლასის მიხედვით ავადმყოფები თანაბრად იყვნენ განაწილებული ორივე ჯგუფში, ასევე მსგავსი იყო ავადმყოფთა ასაკობრივი მაჩვენებელი და სქესი. რაც შეეხება გქუ სტანდარტულ თერაპიას, წარმოდგენილი ჯგუფები თითქმის თანაბრი პროცენტული მაჩვენებლებით ღებულობდნენ იმ პრეპარატებს, რომლებიც მოწოდებულია გქუ სამკურნალოდ. ორივე ჯგუფში აღინიშნა დატვირთვისადმი ტოლერანტობის ზრდის საგრძნობი მაჩვენებელი, რაც გამოვლინდა 6-წუთიანი დატვირთვის ტესტით (სიარულის საშუალებით ჰორიზონტალურ სივრცეზე), მაგრამ აღსანიშნავია, რომ სპირონოლაქტონის ჯგუფში ეს ცვლილებები უფრო მკვეთრ პოზიტიურ დინამიკას განიცდიან (ტაბულა 2). სარწმუნო აღმოჩნდა განსხვავება ორ ჯგუფს შორის “სიცოცხლის ხარისხის” შეფასებისას. ჯანმრთელობის ხარისხის შკალით მიღებული იქნა შემდეგი მონაცემები: I ჯგუფში მკურნალობამდე – 0,65, მკურნალობის შემდეგ – 0,67 ($p>0,05$); II ჯგუფში შესაბამისად 0,67 და 0,78 ($p<0,001$). რაც შეეხება მინესოტის სტანდარტული კითხვარით მიღებულ შედეგებს, I ჯგუფში აღინიშნა შემდეგი: მკურნალობამდე – 44,3, მკურნალობის შემდეგ – 36,9 ($p<0,05$); II ჯგუფში – 41,0 და 22,9 ($p<0,001$) შესაბამისად. კვლევის დროს აღინიშნა გქუ საშუალო ფუნქციური კლასის გაუმჯობესება ორივე ჯგუფში, მაგრამ აღნიშნული ცვლილებები უფრო მკვეთრად და სარწმუნოდ გამოიხატა სპირონოლაქტონის ჯგუფში

(ტაბულა 3). შესწავლილ იქნა ასევე ავადმყოფთა ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე (ტაბულა 4). I ჯგუფის ავადმყოფებიდან 2 გარდაიცვალა სტაციონარში, ხოლო II, სპირონოლაქტონის ჯგუფიდან – 1 სახლის პირობებში. კვლევის მთელ მანძილზე ხდებოდა წამალთა გვერდითი მოვლენების შესწავლა. მიღებულმა შედეგებმა დაადასტურა, რომ სპირონოლაქტონის დანიშვნა უსაფრთხოდ შეიძლება გქუ ხანდაზმულ ავადმყოფთა მკურნალობისათვის. აღნიშნული მედიკამენტის გამოყენება უნდა დაიწყოს ადრე, ატარებდეს ხანგრძლივ ხასიათს და კომბინირებული იყოს გქუ სტანდარტულ თერაპიასთან, ვინაიდან საგრძნობლად აუმჯობესებს ავადმყოფთა კლინიკურ მდგომარეობას, ცხოვრების და ჯანმრთელობის ხარისხს.

ტაბულა №2. ავადმყოფთა ცხოვრების და ჯანმრთელობის ხარისხი

მაჩვენებლები	I ჯგუფი		II ჯგუფი	
	საშუალო (95% CI)	p	საშუალო (95% CI)	P
6-წუთიანი ტესტი (მ) საწყისი	251,3 (234,1-279,6)		260,2 (247,3-283,2)	
12 თვე	253,4 (237,6-281,4)	<0,05	318,7 (296,2-338,4)	<0,001
MLHF score: ფიზიკური საწყისი	24,2 (21,8-26,6)		21,5 (19,1-23,9)	
12 თვე	20,4 (17,8-23,0)	<0,01	12,6 (10,7-14,5)	<0,001
ემოციური საწყისი	9,9 (8,3-11,5)		8,6 (7,1-10,1)	
12 თვე	8,0 (6,6-9,4)	<0,05	4,4 (3,4-5,3)	<0,001
ჯამი საწყისი	44,3 (39,5-49,1)		41,0 (36,0-46,0)	
12 თვე	36,9 (32,2-41,6)	<0,05	22,9 (19,5-26,4)	<0,001
ჯანმრთელობის ხარისხის შკალა საწყისი	0,65 (0,61-0,70)		0,67 (0,62-0,72)	
12 თვე	0,67 (0,59-0,71)	>0,05	0,78 (0,75-0,81)	<0,001

ტაბულა №3. გულის უკმარისობის NYHA ფუნქციური კლასის ცვლილება

NYHA	I ჯგუფი		II ჯგუფი	
	საწყისი	12 თვე	საწყისი	12 თვე
საშუალო	2,53±0,50	2,48±0,54	2,44±0,50	2,01±0,55
P		p>0,05		P<0,001

ტაბულა №4. კოსპიტალიზაციის სიხშირე

	I ჯგუფი	II ჯგუფი	P
მიმართვის რაოდენობა	13	6	<0,01
სტაციონარში დაყოვნება (დღე)	87	26	<0,001

Effects of Spironolactone on Clinical Outcomes in Elderly Patients with Chronic Heart Failure

*I. Jashi, A. Kadzhaia, N. Tavberidze, T. Turashvili
M. Tsinamdzgvrishvili Institute of Cardiology*

Heart failure, a condition predominantly affecting the elderly, represents an ever-increasing clinical and financial burden for the National Health Service. The aim of this study was to determine whether spironolactone (S) treatment improved on the outcomes of an outpatient patients, over 60 years of age, with chronic heart failure.

Methods: 78 male pts, aged 60 to 82, 68% male, with CHF (II-III NYHA classification) due to chronic forms of coronary heart disease were examined. The pts were divided in 2 groups depending on the treatment: I group (37 pts) received ACE-inhibitors, beta-blockers, cardiac glycosides and diuretics; S (25-50 mg once daily) was administered with CHF traditional therapy – to 41 pts (II group). Central hemodynamic was determined by echocardiography, quality of life was assessed by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire. For the 6-minute walk test pts received standardized instructions to walk as far as possible in 6 min on a 33-m course.

Results: After twelve-month of treatment S improved NYHA class, LVEF, 6-minute walk distance, and quality-of-life scores – emotional, physical and total (all $p < 0,05$ from baseline) to a greater extent than traditional therapy of CHF. Pts in the II group have fewer multiple admissions and spend fewer days in hospital.

Conclusions: S is an effective and well tolerated treatment for CHF in the elderly. After twelve-month S treatment subjective complaints and objective symptoms of CHF decreased and tolerance to physical activity increased, reduced the functional class of CHF, which helps the rehabilitation of pts.

ლიტერატურა:

1. Cleland J. Contemporary management of heart failure in clinical practice. Heart 2002; 88 (Suppl. II): ii5-8.
2. Hood S, Taylor S, Rieves A, Crook AM, Tlusty P, Cohen J, et al. Are there age and sex differences in the investigation and treatment of heart failure? A population-based study. Br J Gen Pract 2000; 50: 559-63.
3. McMullan R, Silke B. A survey of the dose of ACE inhibitors prescribed by general physicians for pts with heart failure. Postgrad Med J 2001; 77: 765-8.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl Med 1999; 341: 709-717.
5. Extra Match Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ 2004; 328: 189.
6. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD. Exercise and heart failure. A statement from the American Heart Association committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Circulation 2003; 107: 1210-25.
7. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. Eur Heart J 2001; 22: 125-35.

“კომეტის კულის”, ფილტვის სონოგრაფული ნიშნის მნიშვნელობა გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკაში

დ.წვერავა, მ.წვერავა
ს.ხენინაშვილის სახელობის საუნივერსიტეტო კლინიკა,
პ.შოთაძის სახელობის სამედიცინო აკადემია

გულის უკმარისობა (გუ) თანამედროვე კარდიოლოგიის უმნიშვნელოვანეს პრობლემას წარმოადგენს. დღეისათვის 5 მილიონამდე ამერიკელი და 10 მილიონი ევროპელი შეპყრობილია ამ სენით [1,2]. ჰოსპიტალშიდა სიკვდილობა გულის უკმარისობის დროს 4-8%-ია, საავდემყოფოდან გაწერის შემდეგ 3 თვის განმავლობაში სიკვდილობა 8-15%-ს აღწევს [3-4]. გამოვლენის შემდეგ გუ ჩვეულებრივ პროგრესირებს და არასახარბიელო ცხოვრების ხარისხითა და პროგნოზით ხასიათდება [4].

სითხის შეგუბება გუ-ს ყველაზე პათოგნომური გამოვლენაა, ის დეკომპენსციის დროს განვითარებული მანკიერი წრის ნაწილია და გუ-ს სიმპტომური გამოაშკარავების მთავარი მიზეზია. გუ-ს მართვის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მიზანი სითხის შეკავების გამოვლენა და მისი ხარისხის დადგენაა [5]. გუ მაღალი ჰიდროსტატიკული წნევით გამოწვეული ფილტვის შეშუპება/შეგუბების (ფშ) ძირითადი მიზეზია. ის მარცხენა პარკუჭის ავსების წნევის მომატების, ორგანიზმში სითხის შეკავებისა და მისი გადანაწილების შედეგია. ფშ გუ-ს სიცოცხლისათვის საშიში გართულება და პაციენტის ჰოსპიტალიზაციის ყველაზე ხშირი მიზეზია [6-7]. ფშ-ს კლინიკური ნიშნების გამოვლენა სავარაუდოდ ცუდ გამოსავალზე მიუთითებს. ამ დროს დროს ჰოსპიტალური სიკვდილობა მაღალია და 12-20% აღწევს [8-9].

ფშ-ს სადიაგნოზოდ ტრადიციულად გამოიყენება ფიზიკალური და გულმკერდის რენტგენოგრაფული კვლევა. მისი კლინიკური ნიშნები არაზუსტია და ხშირად ამ მდგომარეობის ჰიპერ- ან ჰიპოდიაგნოსტიკის მიზეზი ხდება [10-13]. გულმკერდის რენტგენოგრაფია კარდიოგენური ფშ-ს ძირითადი სადიაგნოზო მეთოდია. ამ დროს რენტგენოლოგიური ცვლილებები დამოკიდებულია შეგუბების ხარისხზე და მისი განვითარების სიჩქარეზე. მაგრამ რენტგენოგრაფიის ინტერპრეტაცია სუბიექტურია, ინტერსტიციული შეშუპების ნიშნების გამოვლენა ავადმყოფის საწოლთან გადაღებულ რენტგენოგრაფიაზე რთულია და ზოგჯერ შეუძლებელიც კი, თანმხლები სასუნთქი სისტემის დაავადებები კი მნიშვნელოვნად ართულებენ რენტგენოგრაფიის ინტერპრეტაციას [14]. კომპიუტერული ტომოგრაფია ფილტვის შეშუპების დიაგნოსტიკის საუკეთესო მეთოდად ითვლება, მაგრამ აღნიშნული კვლევა ძვირია და მისი ჩატარება ავადმყოფის საწოლთან შეუძლებელია.

სონოგრაფია პლევრაში სითხის განოვლენის მგრძობიარე და სპეციფიკური მეთოდია [15], მაგრამ ის ბოლო დრომდე იშვიათად იხმარება ფილტვის პარენქიმული დაავადებების სადიაგნოზოდ. კანასკნელ ათწლეულში ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა სონოგრაფიის ეფექტურობა ფილტვის ინფექციური და არაინფექციური დაავადებების, თრომბოემბოლიის, სიმსივნეების და პნევმოთორაქსის დიაგნოსტიკაში [16-21].

კვლევის მიზანი იყო ფილტვის ულტრასონოგრაფიის ეფექტურობის დადგენა გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკაში.

კვლევის მასალა და მეთოდები: შევისწავლეთ სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეული გულის სისტოლური უკმარისობის (სგუ) მქონე, არანამკურნალეები 225 პაციენტი - I ჯგუფი (საშუალო ასაკი $63,08 \pm 11,19$ წელი. 155 მამაკაცი და 70 - ქალი) და გულის დისტოლური უკმარისობის (დგუ) მქონე, არანამკურნალეები 64 პაციენტი - II ჯგუფი (საშუალო ასაკი $65,08 \pm 11,24$ წელი. 23 მამაკაცი და 41 - ქალი). 240 პაქტიკულად ჯანმრთელი პირი რომელთაც არ ჰქონდათ გულსისხლძარღვთა სისტემისა და ფილტვის მწვავე ან ქრონიკული დაავადებები - III ჯგუფი (საშუალო ასაკით $40,07 \pm 13,85$ წელი, მამაკაცი - 122, ქალი - 118), გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა მქონე 146 პაციენტი, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ გულის უკმარისობა - IV ჯგუფი (საშუალო ასაკი $63,22 \pm 10,90$ წელი; 87 მამაკაცი და 59 - ქალი) და ფილტვის სხვადასხვა ქრონიკული დაავადების მქონე 31 პაციენტი - V ჯგუფი (საშუალო ასაკი $59,72 \pm 12,51$ წელი 18 მამაკაცი და 13 - ქალი). ყველა გამოკვლეულ პაციენტთან რითმი სინუსური იყო.

ყველა ავადმყოფს ჩაუტარდა სრული ექოკარდიოგრაფული, გულმკერდის რენტგენოგრაფული და გულმკერდის სონოგრაფული კვლევა.

გულმკერდის სონოგრაფულ კვლევას ვატარებდით პაციენტის ზურგზე მწოლიარე ან მჯდომარე მდგომარეობაში 3,5-4 მგპც-იანი გადამწოდით გულმკერდის ზედაპირის 10 წერტილიდან (II ნეკნთაშუა სივრცის გადაკვეთაზე მარჯვენა და მარცხენა მედიოკოკავიკულურ ხაზთან, IV ნეკნთაშუა სივრცის გადაკვეთაზე მარჯვენა და მარცხენა მედიოკლკავიკულურ და წინა აქსილარულ ხაზებთანხაზთან, VI ნეკნთაშუა სივრცის გადაკვეთაზე მარჯვენა და მარცხენა მედიოკლკავიკულურ და წინა აქსილარულ ხაზებთანხაზთან), რომლებიც შეესაბამებოდა მარჯვენა ფილტვის ზედა, შუა და ქვემო წილებს და მარცხენა ფილტვის ზედა და ქვემო წილებს. კვლევა წარმოებდა ჩვეულებრივი და ფორსირებული სუნთქვის დროს. ფასდებოდა სითხის არსებობა პლევრის ღრუში და ფილტვის პარენქიმის სონოგრაფული სურათი.

რენტგენოლოგიური მონაცემების საფუძველზე ვადგენდით ფილტვის შგუბების სამ ხარისხს: მცირე წრის სისხლის მიმოქცევის ცეფალიზაცია, ინტერსტიციული შეშუპება და ალვეოლური შეშუპება.

ექოკგ-ს ანალიზი ხდებოდა ამერიკის ექოკარდიოგრაფიის ასოციაციის რეკომენდაციების გათვალისწინებით. მარცხენა პარკუჭის სისტოლურ ფუნქციას ვთვლიდით ნორმალურად თუ განდევნის ფრაქცია 50% ან მეტი იყო. მარცხენა და მარჯვენა პარკუჭების დიასტოლურ ფუნქციას ვსაზღვრავდით ატრიოვენტრიკულური ნაკადის დოპლეროგრაფიის, ქსოვილოვანი დოპლეროგრაფიისა და ფერადი M-რეჟიმის მონაცემებზე დაყრდნობით. ვარჩევდით დიასტოლური ფუნქციის შემდეგ ვარიანტებს: ნორმალური, რელაქსაციის შეფერხება, ფსევდონორმალური და რესტრიქციული.

გულის დიასტოლური უკმარისობის დიაგნოზი დგინდებოდა იმ შემთხვევაში, თუ სინუსური რიტმის მქონე პირთან მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია ტოლი იყო ან აღემატებოდა 50%-ს, და ამავე დროს აღინიშნებოდა მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დისფუნქციის ექოდოპლეროგრაფული ნიშნები.

მასალა დამუშავებული იყო სტატისტიკურად. ვითვლიდით მონაცემთა საშუალოსა და საშუალო კვადრატულ გადახრას, ჩავატარეთ კორელაციური ანალიზი. მონაცემთა შედარების დროს ვიყენებდით სტიუდენტის ტესტს და X-კვადრატის განსაზღვრას. ნიშნების სადიაგნოზო ღირებულებას ვაფასებდით მგრძნობელობის, სპეციფიკურობის, დადებითი და უარყოფითი პრედიქტულობა-ისა და სიზუსტე-ის გამოთვლით.

კვლევის შედეგები: I და II ჯგუფის ავადმყოფებში გუ გამოწვეული იყო დილატაციური და იშემიური კარდიოპათიით, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, არტერიული ჰიპერტენზიით, მიტრალური და აორტული მანკებით. ჩვენს მიერ შესწავლილ ავადმყოფთა კლინიკური და ინსტრუმენტული კვლევის მონაცემები მოყვანილია ცხრილში №1.

სგუ მქონე პაციენტთა ჯგუფში I-II ფუნქციური კლასი NYHA—ს კლასიფიკაციის მიხედვით ჰქონდა 44 ავადმყოფს (19,6%), III ფუნქციური კლასი – 121-ს (53,8%), IV-59-ს (26,2%). გღუ მქონე პაციენტთა ჯგუფში I-II ფუნქციური კლასი NYHA—ს კლასიფიკაციის მიხედვით ჰქონდა 19 ავადმყოფს (29,7%), III ფუნქციური კლასი – 35-ს (54,7%), IV-10-ს (15,6%). სისტოლური და დიასტოლურ არტერიული წნევა შესწავლილ ჯგუფებში სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა, მაშინ როდესაც გულის ცემათა რიცხვი და სუნთქვის სიხშირე სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო I და II ჯგუფში ($p<0,001$). გუ-ს მქონე პირებში ჰაერის უკმარისობა მხოლოდ ფიზიკური დატვირთვის დროს აღინიშნებოდა ავადმყოფთა 25,5%-ს, ჰაერის უკმარისობის ღამის შეტევები – 35,5%-ს, ორთოპნოე – 39,2%-ს. ფილტვების აუსკულტაციით სველი წვრილბუშტუკოვანი ხიხინი მოისმინებოდა გუ-ს მქონე ავადმყოფთა 41,8%-ს, მშრალი მსტვინავი ხიხინი კი 1,8%-ს.

გულმკერდის რენტგენოგრაფული კვლევით ფშ-ის ნიშნები გამოუვლინდა გუ-ს მქონე 257 ავადმყოფს (67,6%). მათგან სისხლის მიმოქცევის ცეფალიზაცია დადგინდა 7,2%, ინტერსტიციული შეშუპება 36,7%, ალვეოლური შეშუპების რენტგენოლოგიური ნიშნები 23,8%.

ცხრილი №1

	I ჯგუფი	I Ia ჯგუფი	III ჯგუფი	IV ჯგუფი	V ჯგუფი
მამაკაცი	155	23	122	87	18
ქალი	70	41	118	59	13
აგადმეოფის ასაკი	63,08±11,19	65,08±11,24	40,07±13,85	63,22±10,90	59,72±12,51
გულის უკმარისობის ფუნქციური კლასი (NYHA)					
I-II კლასი	44	19			
III კლასი	121	35			
IV კლასი	59	10			
გულის ცემათა რიცხვი წუთში	83,71	81,33	72,91	73,69	78,81
არტერიული წნევა (მმვწყს):					
სისტოლური	145,40±29,32	165,23±32,00	116,7±14,47	154,2±25,68	140,5±21,97
დიასტოლური	85±65	93,05±19,00	70,25±9,09	88,19±15,40	80,81±12,92
სუნთქვის სიხშირე	21,14	20	15,30	16,87	22,84
ქოშინი ფიზიკური დატვირთვისას	53(23,6%)	27(42,2%)			
ქოშინის დამის შეტევები, ორთოპნოე	90(40%) 82(36,4%)	21(32,8%) 16(25%)			
სველი ხიხინი მშრალი ხიხინი	95(42,2%) 4(1,8%)	14(21,9%) 0(0%)			
LVd (cm)	6,37±0,87	5,47±0,8	4,90±0,41	4,99±0,66	4,85±0,45
LVs (cm)	5,35±0,88	3,71±0,64	3,17±0,34	3,31±0,66	3,09±0,42
LVVd (cm ³)	223,52±68,95	158,52±54,98	120,29±23,24	127,54±42,59	118,08±25,51
LVVs (cm ³)	152,03±56,42	64,65±25,24	43,06±11,16	49,98±28,57	41,08±12,55
EF%	0,33±0,09	0,595±0,079	0,643±0,057	0,622±0,090	0,659±0,0785
PAP mid (mmhg)	40,28±7,31	37,75±5,77	16,57±7,89	24,37±7,24	29,75±8,835
PAP sist (mmhg)	41,89±18,13	39,44±15,39	15,66±6,00	21,08±4,61	28,570±13,282
PAP diast (mmhg)	10,51±6,38	11,02±8,54	2,77±1,31	3,10±1,99	10,207±6,392
Emit	91,89±27,72	94,87±39,28	76,40±15,01	58,47±16,02	69,53±17,191
Amit	48,40±26,82	80,03±32,40	57,86±11,64	79,83±19,74	79,375±19,187
DTtmit	138,45±49,66	181,64±58,92	196,77±30,75	236,45±50,70	220,719±47,592
Emit/mit	2,54±1,42	1,49±1,05	1,36±0,34	0,77±0,27	0,937±0,293

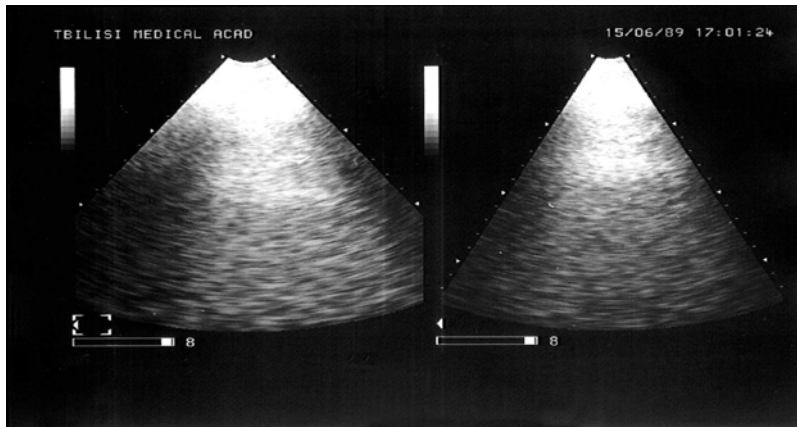
1. ჯანმრთელი ფილტვის სონოგრაფული სურათი.

სონოგრაფული კვლევისას III და IV ჯგუფის პირებში შეინიშნებოდა გამოხატული ხაზოვანი ანარეკლი პლევრიდან, მისი ვისცერალური, პარიეტული ფურცლების ურთიერთგადაადგილება (“სრიალი”) სუნთქვის დროს და არადიფერენცირებადი ანარეკლები პლევრის ვისცერული ფურცლის უკან (სურ.1). ამას გარდა აგადმეოფთა 85,1%-ს აღენიშნებოდა პორიზონული რევერბერაციის ფენომენი პარალელური ხაზოვანი ან რკალის მსგავსი, ერთმანეთისაგან თანაბარი მანძილით დაშორებული ანარეკლების სახით. 55 პაციენტთან (35,48%) გამოვლინდა ე.წ. “კომეტის კუდის ფენომენი” (ექოგენური ანარეკლი, კონუსის ფორმის კუდით, რომელიც ეკრანის ბოლომდე ვრცელდება)”, რომელიც ფიქსირდებოდა ორივე ფილტიდან 16 შემთხვევაში (10,32%). 39 (26,16%) შემთხვევაში ფენომენი ცალმხრივი იყო და 21 პაციენტთან (13,55%) ის მარჯვენა, ხოლო 16-თან (10,32%) მარცხენა ფილტიდან ფიქსირდებოდა. 28 პაციენტთან (18,06%) “კომეტის კუდი” გამოვ-

ლინდა ჩვენს მიერ მოწოდებული რეგისტრაციის მხოლოდ 1 წერტილში, 18 შემთხვევაში (11,61%) 2 წერტილში, 7 შემთხვევაში (4,57%) – 3-ში, 1 შემთხვევაში (0,65%) 4-ში და 1 შემთხვევაში (0,65%) რეგისტრაციის 5 წერტილში. ამ დროს კომეტის ფენომენი ჩვეულებრივ ერთეული იყო (ეკრანზე ისახებოდა 1-2 “კომეტა”) და ხანმოკლე “გაელვების” ხასიათს ატარებდა.

ამ ჯგუფში სონოგრაფული კვლევის დროს პლევრის დრუში სითხე არცერთ შემთხვევაში არ გამოვლენილა.

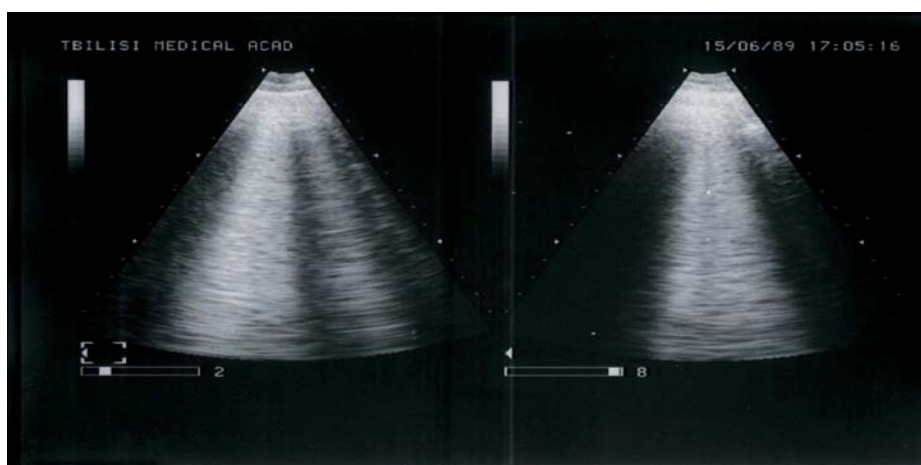
სურათი №1. ჯანმრთელი ფილტვის სონოგრაფული სურათი.



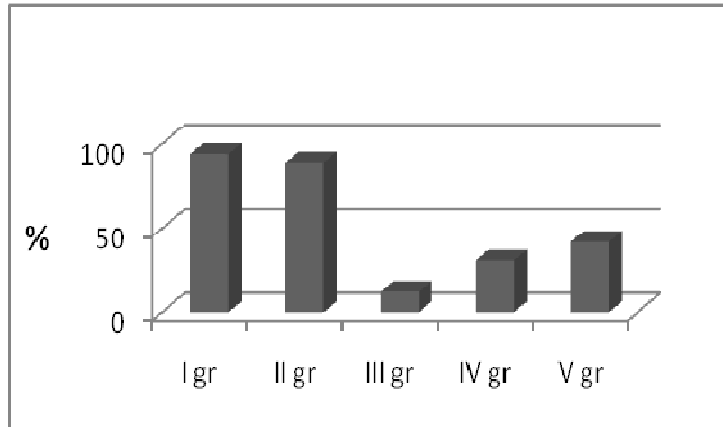
2. გულმკერდის სონოგრაფული კვლევის მონაცემები გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში.

ფილტვის სონოგრაფული კვლევის დროს გუ-ს მქონე ავადმყოფებთან სარწმუნოდ უფრო ხშირად ვლინდებოდა “კომეტის კუდის“ ფენომენი (სურთი №2). კომეტის კუდი I და II ჯგუფში გამოუვლინდა ავადმყოფთა 94,22% და 89,06%-ს III IV და V ჯგუფში კი მხოლოდ ავადმყოფთა 12,18%, 30,77% და 41,94%-ს ($p < 0,001$). (ცხრილი №1 და დიაგრამა №1).

სურათი №2. ფილტვის სონოგრაფულის სურთი გულის უკმარისობით გამოწვეული ფილტვის შეგუბების დროს. მრავლობითი “კომეტის კუდის” ფენომენი.



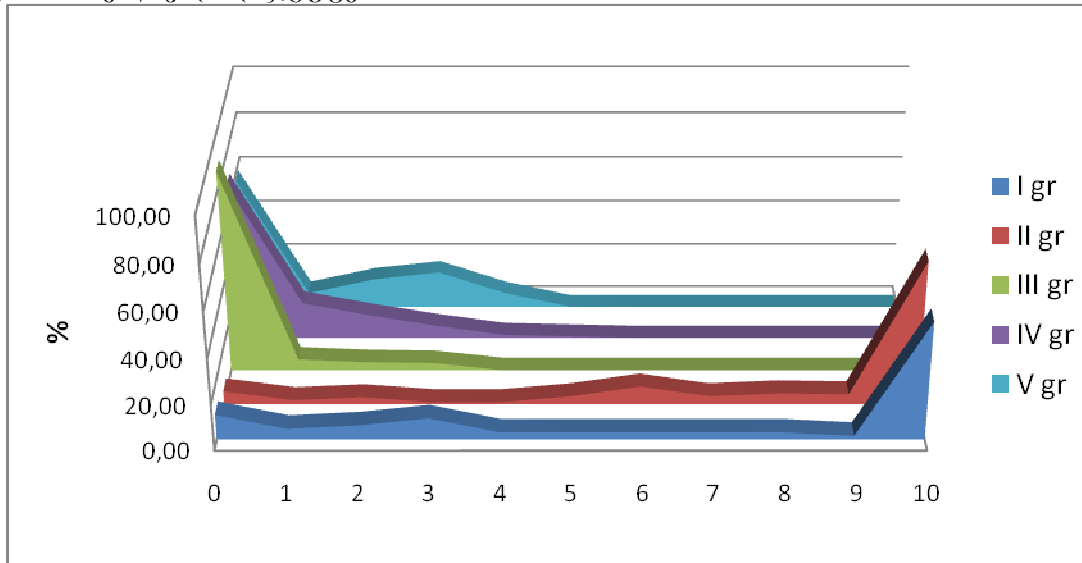
დიაგრამა №1. “კომეტის კუდის“ ფენომენის გამოვლენის სისშირე.



ცხრილი №2. ფილტვის სონოგრამაზე “კომეტის კუდის” რეგისტრაციის წერტილების რაოდენობა შესწავლილ ჯგუფებში.

	<i>I ჯგუფი</i>	<i>II ჯგუფი</i>	<i>III ჯგუფი</i>	<i>IV ჯგუფი</i>	<i>V ჯგუფი</i>
“კომეტის კუდის” ფენომენის სისშირე	94,22%(212)	89,06%(57)	12,18(29)	30,77%(47)	41,94%(13)
ორმხრივი “კომეტის კუდის” ფენომენი	93,33%(210)	84,37%(54)	7,08%(17)	19,6%(31)	29,03%(9)
“კომეტის კუდის” რეგისტრაციის წერტილების რაოდენობა:					
- 1 წერტილიდან	13(5,78%)	7(10,94%)	211(87,92%)	99(69,23%)	18(58,06%)
- 2 წერტილიდან	4(1,78%)	3(4,69%)	12(5%)	23(16,08%)	2(6,45%)
- 3 წერტილიდან	7(3,11%)	4(6,25%)	9(3,75%)	15(10,49%)	4(12,9%)
- 4 წერტილიდან	2(0,89%)	6(9,38%)	8(3,33%)	8(5,59%)	5(16,13%)
- 5 წერტილიდან	2(0,89%)	2(3,13%)	0	2(1,40%)	2(6,45%)
- 6 წერტილიდან	8(3,56%)	2(3,13%)	0	1(0,7%)	0
- 7 წერტილიდან	18(8%)	2(3,13%)	0	0	0
- 8 წერტილიდან	8(3,56%)	2(3,13%)	0	0	0
- 9 წერტილიდან	11(4,89%)	2(3,13%)	0	0	0
- 10 წერტილიდან	10(4,44%)	1(1,56%)	0	0	0
- 10 წერტილიდან	142(63,11%)	33(51,56%)	0	0	0

სქემა №2. ფილტვის სონოგრამაზე “კომეტის კუდის” რეგისტრაციის წერტილების რაოდენობა შესწავლილ ჯგუფებში.



გუს-ს მქონე პაციენტების 63,11%-თან “კომეტის კუდი” სონოგრამაზე რეგისტრირდებოდა გულმკერდის 10 წერტილიდან, 4,44%-თან - 9-დან, 4,89%-თან - 8-დან 3,56%-თან - 7-დან, 8%-თან - 6-დან, 0,89%-თან - 5-დან, 0,89%-თან - 4-დან, 3,11%-თან - 3-დან, 1,78% - 2 წერტილიდან და 5,78%-თან 1 წერტილიდან. I ჯგუფის ავადმყოფების 89,33%-თან კომეტის კუდი ფილტვის სონოგრამაზე რეგისტრირდებოდა გულმკერდის 4 და მეტი წერტილიდან. გდუ მქონე პაციენტების 51,56%-თან “კომეტის კუდი” სონოგრამაზე რეგისტრირდებოდა გულმკერდის 10 წერტილიდან, 1,56%-თან - 9-დან, 3,13%-თან - 8-დან 3,13%-თან - 7-დან, 3,13%-თან - 6-დან, 3,13%-თან - 5-დან, 9,38%-თან - 4-დან, 6,25%-თან - 3-დან, 4,69% - 2 წერტილიდან და 10,94%-თან 1 წერტილიდან ცხრილი 2 და დიაგრამა 2). II ჯგუფის ავადმყოფების 78,12%-თან კომეტის კუდი ფილტვის სონოგრამაზე რეგისტრირდებოდა გულმკერდის 4 და მეტი წერტილიდანმაშინ, როდესაც გუს არამქონე პირებში აღნიშნული ფენომენი ჩვეულებრივ 4-ზე ნაკლები წერტილიდან, და მხოლოდ ერთ შემთხვევაში აღნიშნული ფენომენი გამოვლინდა რეგისტრაციის 4 წერტილში.

აღსანიშნავია, რომ კომეტის კუდის ფენომენი გუს მქონე პაციენტებში ჩვეულებრივ მრავლობითი (ეკრანზე ფიქსირდებოდა 3 ან მეტი რევერბერაციული ანარეკლი) და მდგრადი იყო.

ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა გამოავლინა კომეტის ფენომენის რეგისტრაციის წერტილების რაოდენობის საშუალო ხარისხის დადებითი კორელაცია გულის უკმარისობის ფუნქციურ კლასთან ($r=0,49$), დიასტოლური დისფუნქციის კანადური კონსენსუსით დადგენილ კლასთან ($r=0,43$), მიტრალური ნაკადის E/A შეფარდებასთან ($r=0,40$), საშუალო ხარისხის უარყოფითი კორელაცია ადრეული დიასტოლური მიტრალური ნაკადის შენელების დროსთან ($r=-0,49$) ადრეული დიასტოლური ტრიკუსპიდური ნაკადის შენელების დროსთან ($r=-0,44$); ზომიერი დადებითი კორელაცია ადრეული მიტრალური ნაკადის სიჩქარესთან ($r=0,33$), მიტრალური ნაკადის გაგრძელების სიჩქარესთან ($r=0,37$), ზომიერი უარყოფითი კორელაცია მარცხენა პარკუჭის და პარკუჭთაშუა ძგიდის ქსოვილოვანი დოპლეროგრამის S კბილებთან ($r=-0,30$ და $-0,34$ შესაბამისად); სუსტი დადებითი კორელაცია ($r=0,2-0,29$) ღვიძლის ექოგრაფულ ზომასთან, მარცხენა პარკუჭის ღრუს სისტოლურ და დიასტოლურ ზომასთან, სამკარიანი და ფილტვის ვენური რეგურგიტაციის სიჩქარესთან, ექოკარდიოგრაფულად განსაზღვრულ ფილტვის არტეტიულ სისტოლურ და დიასტოლურ წნევასთან, მარცხენა პარკუჭის ქსოვილოვანი დოპლეროგრამის E/A კბილების შეფარდებასთან და სუსტი უარყოფითი კორელაცია ($r=-0,2- -0,29$) ფილტვის არტერიული ნაკადის აჩქარების დროსთან, მარცხენა პარკუჭის განდევნისა და დიამეტრის შემოკლების ფრაქციებთან, მიტრალური ნაკადის A კბილთან,

მარცხენა პარკუჭის და პარკუჭთაშუა ძვიდის ქსოვილოვანი დოპლეროგრაფიის E და A კბილებთან და მარჯვენა პარკუჭის ქსოვილოვანი დოპლეროგრაფიის S და E კბილებთან.

ჩვენ შევისწავლეთ “კომეტის კუდის” სონოგრაფული ნიშნის დიაგნოსტიკური ღირებულება გულის უკმარისობის მქონე ავადმყოფებთან, რისთვისაც გამოვთვალეთ ნიშნის მგრძობელობა, სპეციფიკურობა, დადებითი და უარყოფითი პრედიქტულობა და სიზუსტე. დასახელებული მონაცემები მოყვანილია ცხრილში №3. როგორც ცხრილიდან ჩანს, “კომეტის კუდის” რეგისტრაცია ჩვენს მიერ მოწოდებული გულმკერდის კედლის 3 და მეტი წერტილიდან ხასიათდება სუკეთესო მგრძობელობისა და სპეციფიკურობის კომბინაციით და შეიძლება მიჩნეულ იქნას გუ-ის სადიაგნოზო ულტრაბგერით ნიშნად.

ცხრილი №2. კომეტის კუდის ფენომენის დიაგნოსტიკური ღირებულება გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკაში.

	1 >	2 >	3 >	4 >	5 >
მგრძობელობა	0,955	0,939	0,911	0,882	0,866
სპეციფიკურობა	0,645	0,826	0,942	0,987	0,994
დადებითი პრედიქტ.	0,868	0,930	0,975	0,994	0,997
უარყოფითი პრედიქტ.	0,855	0,845	0,811	0,891	0,844
ეფექტურობა	0,710	0,710	0,710	0,710	0,710

შედეგების განხილვა: ფილტვის შეგუბებას (ფშ) უწოდებენ ფილტვშიდა სითხის რაოდენობის მომატებას, რომელიც ინტერსტიციუმსა და ალვეოლებში სითხის ექსტრა-ვაზაციით არის გამოწვეული [22]. გუ მაღალი ჰიდროსტატიკული წნევით გამოწვეული ფშ-ს ძირითადი მიზეზია. ის ვითარდება მას შემდეგ, რაც სითხის ფილტრაციის სიჩქარე გადააჭარბებს რეაბსორბციის სიჩქარეს და ხშირად წინ უსწრებს გუ-ს კლინიკურ მანიფესტაციას [23]. მისი გამოვლენა საშუალებას იძლევა დროულად დავიწყოთ სათანადო მკურნალობა და თავიდან ავიცილოთ ავადმყოფის ჰოსპიტალიზაცია [4]. აღნიშნული მეტად აქტუალურს ხდის ფილტვის შეგუბების დროულ გამოვლენას. ფშ-ს სადიაგნოზოდ კლინიკურ პრაქტიკაში გამოიყენება გულმკერდის რენტგენოგრაფია, რომელიც არასაკმარისად ზუსტია, დაკავშირებული სხივურ დატვირთვასთან. და გადაუდებელი დახმარების პირობებში, ავადმყოფის საწოლთან გადაღებული რენტგენოგრაფიის ხარისხი ხშირად არასაკმარისია ფილტვის ინტერსტიციული შეშუპების ნიშნების გამოსავლენად. კომპიუტერული ტომოგრაფია ფილტვის შეგუბების გამოვლენის საუკეთესო მეთოდია, მაგრამ ის ძვირადღირებულია, ხასიათდება მაღალი სხივური დატვირთვით, მოითხოვს ძვირადღირებულ აპარატურასა და სპეციალურად მომზადებულ სამედიცინო პერსონალს, მისი ჩარატებისათვის აუცილებელია ავადმყოფის გადაყვანა რადიოლოგიურ განყოფილებაში, რაც გადაუდებელი დახმარების პირობებში ყოველთვის შესაძლებელი და მიზანშეწონილი არ არის.

ბოლო დროს კლინიკურ პრაქტიკაში, განსაკუთრებით კი ინტენსიურ და გადაუდებელ მედიცინაში ფეხს იკიდებს ფილტვის ულტრაბგერითი კვლევა, რომელიც საშუალებას იძლევა ავადმყოფის საწოლთან გამოვლენილ იქნას სითხე პლევრის ღრუში, ფილტვის ქსოვილის კონსოლიდაციისა და ინფილტრაციის უბნები, პნევმოთორაქსი, ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია, პნევმონია და ა.შ. (24-31). უნდა ითქვას, რომ სხვა ორგანოების სონოგრაფული კვლევისაგან განსხვავებით ფილტვის ულტრაბგერითი გამოსახულების შეფასების დროს განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ არტეფაქტების არსებობას, რობლებიც ალვეოლების აერაციის შემცირებისას წარმოიშვება, რაც მათ დიაგნოსტიკურ ღირებულებას ანიჭებს.

ფშ-ს დროს ფილტვის ქსოვილში სითხის რაოდენობა მატულობს, რაც ბუნებრივია იწვევს მისი ულტრაბგერის მახასიათებლების შეცვლას. ჩვენს მიერ გამოვლენილი ფშ-თვის დამახასიათებელი სონოგრაფული “კომეტის კუდის ფენომენი”, რევერბრაციის ნაირსახეობაა. ის სითხისა და ჰაერის საზღვარზე გაჩენილი ბუშტუკების ვიბრაციით და განსხვავებული იმპედანსის მქონე ქსოვილების საზღვარზე ულტრაბგერითი ტალღის განმეორებითი არეკვლით არის გამოწვეული და ინტერლობულურ სივრცეში

სითხის დაგროვებას ასახავს. აღნიშნულ ფენომენი ხშირად თავს იჩენს ეწ ალვეოლურ ინტერსტიციული სინდრომის დროს (32-34), და ის გარკვეულწილად მიუთითებს ფილტვის ქსოვილში გამოუჩინილი სითხის ოდებობაზე (35).

ჩვენს კვლევაში გამოვლინდა სონოგრაფიის მაღალი ეფექტურობა გუით გამოწვეული ფს-ის დიაგნოსტიკაში. ფილტვის სონოგრაფია ჩვენს მიერ მოწოდებული მეთოდით 3-5 წთ-ს მითხოვს, მისი ათვისება ადვილია, უსაფრთხოა ავადმყოფისათვის, არ გააჩნია უკუჩვენება და არ არის დაკავშირებული დიდ მატერიალურ დანახარჯებთან. აქედან გამომდინარე მეთოდი შეიძლება გამოყენებულ იქნას კარდიოგენული ფს-ის სადიაგნოზოდ ყოველდღიურ პრაქტიკაში.

დასკვნები: არანამკურნალები გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში გულმკერდის სონოგრაფული კვლევის დროს სარწმუნოდ ხშირად ფიქსირდება “კომეტის კუდის” ფენომენი, რომელიც ჩვეულებრივ გულმკერდის დიდი ფარდიდან რეგისტრირდება, ხნგრძლივი და მრავლობითია (ეკრანზე ისახენა 3 ან მეტი “კომეტა”).

- “კომეტის კუდის” ფენომენის გამოვლენა ჩვენს მიერ მოწოდებული სონოგრაფიის რეგისტრაციის 4 და მეტი წერტილიდან გულის უკმარისობის მგრძნობიარე და სპეციფიკური ნიშანია (მგრძნობელობა -0,91, სპეციფიკურობა – 0,94). ამასთან აღნიშნული ნიშანი ინარჩუნებს თავის დიაგნოსტუკურ ღირებულებას როგორც სისტოლური ასევე დიასტოლური გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, და საშიუალებას იძლევა მოვახდინოთ დიფერენციალია ფილტვის ობსტრუქციული სინდრომით გამოწვეულ და გულის უკმარისობით განპირობებულ ქოშინს შორის.

- კომეტის კუდის” ფენომენის რეგისტრაციის ფართი (რეგისტრაციის წერტილების რაოდენობა) პირდაპირ კორელაციაშია გულის უკმარისობის ხარისხთან (NYHA-ს კლასიფიკაციის მიხედვით) და უკუკორელაციაში მარცხენა პარკუჭის განდევის ფრაქციასთან.

The Importance of Sonographic Pulmonary “Comet Tail” Sign in Diagnosis of Heart Failure

D.Tsverava, M.Tsverava

The goal of the study was to investigate the importance of pulmonary sonography in the diagnosis of heart failure

Material and methods: We studied no treated 255 patients with systolic heart failure (I gr), 64 patients with diastolic heart failure (II gr), 240 normal persons (III gr), 146 patients with different heart diseases but without heart failure (IV gr) and 31 patients with COPD (V gr). All patient undergone standard EchoCG examination with tissue doplerography and thoracic sonography from 10 points of thoracic wall which corresponds to the projection of left and right lung lobes.

Results: On lung sonogram in patients with systolic and diastolic heart failure we significantly often registered “cometa tail” phenomenon which was multiple and longstanding and registered from more than 3 thoracic points. In patients of III, IV and V gr if “coeta tail” was seen it appeared in 3 or less points, was single and short lasting. The count of “cometa tail” registration points was in positive correlation with heart failure class, diastolic dysfunction class, sonographic liver size and in negative correlation with left ventricular Ejection Fraction.

Conclusion: Registration of sonographic “Cometa tail” from more than 3 thoracic points is sensitive (0,91) and specific (0,94) sign of systolic and diastolic heart failure. Pulmonary sonography makes it possible to differentiate dyspnea of pulmonary obstruction origine from dyspnea induced by heart failure.

ლიტერატურა:

1. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. Heart Failure. Cardiovascular Disease. www.americanheart.org; accessed on May 13, 2009

2. Rennie WJ, Swedberg K: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–1560.
3. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP: Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209–216.
4. Gheorghiadu M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Stough WG, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC: Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217–2226.
5. Zannad Z., Briancon S, Juilliere Y, Mertes P-M, Villemot J-P, Alla F and Virion J-M. "Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic." *JACC*. V.33, Iss3: 734-742
6. Packer MP, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83:2A–8A
7. Friedman MM. Older adults' symptoms and their duration before hospitalization for heart failure. *Heart Lung*. 1997; 26: 169–176.
8. Bennett SJ, Huster GA, Baker SL, Milgrom LB, Kirchgassner A, Birt J, Pressler ML. Characterization of the precipitants of hospitalization for heart failure decompensation. *Am J Crit Care*. 1998; 7: 168–174.
9. Mattu A. Cardiogenic pulmonary edema. *Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary, and Renal Investigational Drugs* 2000;2:9–16.
10. Edoute, Yeouda MD, PhD; Roguin, Ariel MD; Behar, Doron MD; Reisner, Shimon A. Prospective evaluation of pulmonary edema. *Clinical Investigations. Critical Care Medicine*. 28(2):330-335, February 2000
11. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:198–204.
12. Pesola GR. The use of B-type natriuretic peptide (BNP) to distinguish heart failure from
13. lung disease in patients presenting with dyspnea to the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:275–7.
14. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315–21
15. Chakko S., Woska D., Martiez H. et al. "Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure conflicting results may lead to inappropriate care." *AmJ.Med*. 1991; 90:353-359.
16. McLoud T.C., Flower C.D.R. "Imaging the pleura: sonography, CT and MR imaging. *AJR* 1991; 156:1145-1153.
17. Beckh S., Pál L. Bölcskei and Klaus-Dieter Lessnau. *Real-Time Chest Ultrasonography: A Comprehensive Review for the Pulmonologist*. *Chest* 2002;122;1759-1773
18. Казакевич В.И. Ультразвуковое исследование грудной клетки при опухолях легких. Москва 2003
19. Shaheen Islama _ Hermann Tonn. Thoracic Ultrasound Overview. In Bolliger CT, Herth FJF, Mayo PH, Miyazawa T, Beamis JF (eds): *Clinical Chest Ultrasound: From the ICU to the Bronchoscopy Suite*. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2009, vol 37, pp 11–20
20. Koegelenberg C.F.N., Diacon A. H., Bolliger C. T. Transthoracic Ultrasound for Chest Wall, Pleura, and the Peripheral Lung. Bolliger CT, Herth FJF, Mayo PH, Miyazawa T, Beamis JF (eds): *Clinical Chest Ultrasound: From the ICU to the Bronchoscopy Suite*. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2009, vol 37, pp 22–33
21. Beckh S., Bölcskei Pál L., Lessnau K-D. *Real-Time Chest Ultrasonography: A Comprehensive Review for the Pulmonologist* *Chest* 2002;122;1759-1773
22. *Chest Sonography (Second Edition)* Gebhard Mathis (Ed.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008.

23. Fromm RE Jr, Varon J, Gibbs LR. Congestive heart. Lange N.R., Schuster D.P. The measurement of lung water. Crit Care (1999) 3:R19–R24
24. Shaheen Islam, Hermann Tonn. Thoracic Ultrasound Overview In Bolliger CT, Herth FJF, Mayo PH, Miyazawa T, Beamis JF (eds): Clinical Chest Ultrasound: From the ICU to the Bronchoscopy Suite. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2009, vol 37, pp 11–20.
25. Mathis G, Dirschmid K. Pulmonary infarction: sonographic appearance with pathologic correlation. Eur J Radiol 1993; 17:170–174.
26. Reissig A, Heyne JP, Kroegel C. Diagnosis of pulmonary embolism by transthoracic sonography: sono-morphologic characterization of pulmonary lesions and comparison with spiral computed tomography [in German]. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125:1487–1491
27. Gebhard Mathis, Wolfgang Blank, Angelika Reißig et al. Thoracic Ultrasound for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Prospective Multicenter Study of 352 Patients *Chest*. 2005;128:1531-1538.
28. Beckh S., P.L. Bölskei, Klaus-Dieter Lessnau. Real-Time Chest Ultrasonography: A Comprehensive Review for the Pulmonologist Sonja Beckh, Pál L. Bölskei and Klaus-Dieter Lessnau *Chest* 2002;122;1759-1773
29. Tzu-Hsiu Tsai, Pan-Chyr Yang. Ultrasound in the Diagnosis and Management of Pleural Disease *Curr Opin Pulm Med* 9(4):282-290, 2003.
30. Сафонов Д.В., Шахов Б.Е. Диагностические возможности трансторакального исследования легких Российские Медицинские Вести. №3, Т. VIII, 2003 с.31-38
31. Xirouchaki N, Georgopoulos D. The use of lung ultrasound: A brief review for critical care physicians and pneumonologists. *Pneumon* 2007; 20(2):134-141
32. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A: The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med* 1999, 25:383-388.
33. Lichtenstein D. A. Ultrasound in the management of thoracic disease Daniel A. Lichtenstein *Crit Care Med* 2007 Vol. 35, No. 5 (Suppl.). p. S250- S261
34. Jambrik Z., Monti S., Cappola V., et al. “Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water.” *Am.J.Cardiol.* 2004; V.93:1265-1270.
35. Picano E., Frassi F., Agricola E. et al. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:356-363.

ფეკალიების შეუკავებლობა სკლეროდერმიული CREST სინდრომის დროს

*ბ. პაჭკორია, ს. ქემოკლიძე, ე. ადამია, მ. ბასიშვილი,
ს. ლალიაშვილი, ი. თავზარაშვილი, თ. შათირიშვილი, ლ. ძნელაძე
თსსუ ცენტრალური კლინიკა*

ედგენება თსსუ ცენტრალური კლინიკის ქირურგიული
დეპარტამენტის ორდინატორის, ცნობილი ქირურგის
ვახტანგ (დათო) ქორიძის (1939-2008) ხსოვნას

სკლეროდერმია ანუ სისტემური სკლეროზი მიეკუთვნება შემავრთველი ქსოვილის სისტემურ დაავადებათა ჯგუფს, რომელიც ხასიათდება პროგრესირებადი ფიბროზით, გავრცელებული ვასკულოპათიით (მაობლესირებული მიკროანგიოპათიით), რასაც მოჰყვება გენერალიზებული რეინოს სინდრომი, კანის ინდურაციული, შინაგანი ორგანოების (ფილტვების, გულის, თირკმელების და კუჭ-ნაწლავის) დაზიანება. ქალები ავადდებიან 7-ჯერ უფრო ხშირად, ვიდრე მამაკაცები. საქართველოში 1998-2011 წლებში

გამოვლენილია სკლეროდერმიის 213 შემთხვევა (პროფ. დ. ქართველიშვილის პერსონალური მონაცემები. 2011.).

სკლეროდერმიის ეტიოლოგია არასაკმარისადაა შესწავლილი. მიუთითებენ ამ დაავადების წარმოშობაში გაცივების, ვიბრაციის, ინფექციების, ტრავმების, გენეტიკური მიდრეკილების მნიშვნელოვან როლს. ბოლო წლებში სკლეროდერმიის ეტიოლოგიურ ფაქტორად თვლიან რეტროვირუსებს, ჰერპესვირუსებს და ებშტეინ-ბარის ვირუსებს.

სკლეროდერმიის განვითარების ერთ-ერთი ძირითადი პათოგენეზური რგოლია კოლაგენისა და შემაერთებელი ქსოვილის სხვა კომპონენტების მეტაბოლიზმის დარღვევა. ამას ხელს უწყობს T-ლიმფოციტების ჰელპერული და სუპრესორული აქტივობის დისბალანსი, ანტინუკლეარული ანტისხეულების სიჭარბე და სხვა.

სკლეროდერმიის პათოგენეზიში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მიკრო სისხლძარღვების ენდოთელიუმის დესტრუქციას, კაპილარების ბაზალური მემბრანების დეფექტს, ინტიმის პროლიფერაციას და ვაზოკონსტრიქციებისადმი მიდრეკილებას, ინტრავაზალურ ცვლილებებს თრომბოციტების და ერითროციტების დაზიანების სახით, ჰიპერკოაგულოპათიას, სტაზს, მიკროთრომბოზებს, რასაც მოჰყვება სისხლძარღვთა კედლის გასქელება და სანათურის შევიწროება, გენერალიზებული მიკროცირკულაციის დარღვევა – რაც საბოლოოდ რეინოს სინდრომით გამოვლინდება. (გ. წითლანაძე, დ. ქართველიშვილი თანაავტორებით, 1998).

სკლეროდერმიას მორფოლოგიურად ახასიათებს:

1. კანისა და შინაგანი ორგანოების ფიბროზული ცვლილებები;

2. წვრილი სისხლძარღვების შიგნითა გარსის პროლიფერაცია და ობლიტერაცია.

სკლეროზული ცვლილებების გამო კანის კაპილარების რიცხვი მცირდება. სკლეროდერმიის დროს პრაქტიკულად ყველა ქსოვილი და ორგანო დაზიანებულია ფიბროზულად. სკლეროდერმიის კლინიკური სურათი პოლიმორფული და პოლისინდრომულია. ამის გამო მას აქვს სისტემური გენერალიზებული ხასიათი.

გამოყოფენ სკლეროდერმიის შემდეგ კლინიკურ ფორმებს (სინდრომებს):

1. რეინოს სინდრომს, 2. კანის დაზიანებას, 3. სახსრების დაზიანებას, 4. კუნთების დაზიანებას, 5. ძვლების დაზიანებას, 6. კალცინოზს, 7. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაზიანებას, გულის, ფილტვების, თირკმლების და სხვა შინაგანი ორგანოების დაზიანებას. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, სკლეროდერმიის დროს ზიანდება პრაქტიკულად ყველა ქსოვილი და ორგანო (H. F. Gycseva. 1997.)

გავრცელების მიხედვით არჩევენ:

I. დიფუზურ სკლეროდერმიას კანის ან ვისცერალური ორგანოების უპირატესი დაზიანებით ან ორივესი ერთად.

II. შეზღუდული ანუ ლიმიტირებული სკლეროდერმიას.

III. სკლეროდერმიის შეუღლებას დერმატომიოზიტთან, რევმატოიდულ პოლიართრიტთან, წითელ მგლურასთან, ან შეგრენის სინდრომთან.

რეინოს სინდრომზე აქ არ შევხერდებით. კანის ცვლილებებიდან აღსანიშნავია მისი შეშუპება, შემდეგ გამკვრივება ინდურაციით. ამას მოჰყვება სკლეროდაქტილია, ე.წ. ნიღბისებური სახე. სახის დანაოჭება (ქისის სიმპტომი), მუმიის სახე (ცარიელი ძვალი და კანი), ტელიანგიექტაზიები, ჰიპერპიგმენტაცია, დეპიგმენტაცია (ვიტილიგო), ჩირქროვები, წყლულები, ფრჩხილების დეფორმაცია, ტროფიკის მოშლა. პირის ხვრელი დავიწროებულია – ავადმყოფს დიდი დაძაბვის მიუხედავად არ შეუძლია პირის ბოლომდე გაღება (ე.წ. ვიწრო პირის სიმპტომი).

სკლეროდერმიის დროს უფრო ხშირად ზიანდება წვრილი სახსრები (პოლიართრიტები), კუნთები (მიოზიტები), ძვლები - უფრო ხშირად ხელის თითების ბოლო ფალანგებია დაზიანებული – ძვლების დაშლით, ნეკროზით, ოსტეოლიზით. ხშირად ჩნდება წყლულები ფეხისა და ხელის თითების ბოლო ფალანგებზე (ვიროთხის ნაკბენის სიმპტომი).

სკლეროდერმიის ერთ-ერთი პათოგნომიური ნიშანია კალცინოზი, რომელიც გავრცელებულია ხელის თითების რბილ ქსოვილებში და პერიარტიკულარულად.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი სკლეროდერმიის დროს ზიანდება შემთხვევათა 60-70%-ში. (დ. ქართველიშვილი, 1998. H. F. Gycseva. 1997.) ამ დროს ვხვდებით დისფაგიას, ეზოფაგიტს, საყლაპავის დისკინეზიას, გასტროდუოდენიტს, მალაბსორბციის სინდრომს. ბოლო

წლებში (F. M. Wigley 2008) აღწერილია სწორი ნაწლავის სფინქტერების დაზიანება, ფეკალიების შეუკავებლობით.

შინაგანი ორგანოებიდან სკლეროდერმიის დროს კუჭ-ნაწლავის შემდეგ ყველაზე ხშირად ზიანდება ფილტვები, გული, თირკმელები, რაც კლინიკურად გამოვლინდება 20-30% შემთხვევაში. ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევებით კი შესაძლებელია ამ ორგანოების დაზიანება გამოვავლინოთ შემთხვევათა 70-100%-ში. (H. G. Gyceba. 1997.). ამჟამად სკლეროდერმიის დროს ყველაზე ხშირად გავრცელებულია მისი ერთ-ერთი კლინიკური ვარიანტი ე.წ. CREST სინდრომი. ეს არის აბრევიატურა (აკრონიმები), სადაც C არის კალცინოზის პირველი ასოს მანიშნებელი, R - რეინოს ფენომენი, E - ეზოფაგუსის (საყლაპავის დისკინეზია), S - სკლეროდაქტილიის, ხოლო T - ტელეანგიექტაზია.

ჩვენ, ავტორთა კოლექტივმა 1979 წლიდან 2011 წლის ჩათვლით სტაციონარის და ამბულატორიის პირობებში გამოვავლინეთ სკლეროდერმიის დროს CREST სინდრომის 15 შემთხვევა - ავადმყოფთა ასაკი მერყეობდა 35-დან - 71 წლამდე: ქალი - 12, მამაკაცი - 3; დაავადების ხანგრძლივობა რამდენიმე თვიდან - 5 წლამდე.

ქვემოთ მოკლედ მოგვყავს სკლეროდერმიის დამახასიათებელი შემთხვევების აღწერა:

პირველ სურათზე გამოსახულია ამჟამად 65 წლის მამაკაცი, რომელიც 4 წლის უკან თსსუ ცენტრ. კლინიკის ამბულატორიულ დეპარტამენტში შემოვიდა მძიმე დიარეის (მაღაბსობრციის სინდრომის) და იმპერატიული დეფეკაციის, ზოგჯერ ფეკალიების შეუკავებლობის ჩივილებით. დახედვით ყურადღებას იპყრობდა ტელეანგიექტაზიები სახეზე, ენაზე (სისხლდენის ეპიზოდებით), კალცინოზი ხელის თითებზე, ნეკროზი თითის ბალიშზე (ე.წ. ვირთხის ნაკბენის სიმპტომი). პალპაციით კანი გამკვრივებული იყო სახეზე, ხელის მტევნებზე და იდაყვის დისტალურ მონაკვეთზე. ავადმყოფის სახე იყო ამიმიური (ნიღბისებური). მარცხენა ფეხის ცერა თითზე, ლატერალურ ზედაპირზე აღენიშნებოდა 2 სმ დიამეტრის დაჩირქებული წყლული. ავადმყოფს ჰქონდა დისფაგია და რეინოს სინდრომისთვის დამახასიათებელი ნიშნები. ავადმყოფს დაესვა სკლეროდერმიული CREST სინდრომის, ფეკალიების შეუკავებლობის და მაღაბსობრციის სინდრომის დიაგნოზი. ჩაუტარდა მკურნალობა პრედნიზოლონით, ტრენტალით, ასკანის თიხით, ალმაგელით, პრებიოტიკებით დამაკმაყოფილებელი შედეგით - შეუწყდა დიარეა, განავალი გაფორმდა და დეფეკაცია გახდა ვოლუნტარული (ანუ უნებლიე შეუკავებლობა მოიხსნა), ავადმყოფს დაურბილდა კანი, შეუმცირდა რეინოს სინდრომის მოვლენები, ასევე ტელეანგიექტაზიები, ყლაპვა გაუადვილდა. ერთი წლის შემდეგ ავადმყოფმა თვითნებურად შეწყვიტა მკურნალობა პრედნიზოლონით და სხვა პრეპარატებით, ამას მოჰყვა დიარეის და განავლის შეუკავებლობის რეციდივები. თავის ტვინში განუვითარდა გარდამავალი იშემია. ავადმყოფს კვლავ დაენიშნა პრედნიზოლონი, ტრენტალი, ასკანის თიხის პრეპარატები, ვიტამინები და სხვა. შედეგი კვლავ იყო დამაკმაყოფილებელი. 2011 წლის ივლისის თვეში ავადმყოფის მდგომარეობა კვლავ გაუარესდა - განუახლდა ფეკალიების შეუკავებლობა, დიარეა, სისხლდენა სახიდან (ტელეანგიექტაზიებიდან), ფეხის ცერა თითის დაწყლულება, დაჩირქება გაიზარდა. ავადმყოფს ჩირქოვანმა ქირურგმა სოსო ლალიაშვილმა ჩაუტარა ქირურგიული მკურნალობა პრედნიზოლონო-თერაპიის ფონზე დამაკმაყოფილებელი შედეგით. 2 თვის შემდეგ ავადმყოფის მდგომარეობა კვლავ გაუარესდა, გაუშავდა მარცხენა ტერფის პირველი თითი და განგრენის დიაგნოზით გაუკეთდა მისი ამპუტაცია წალენჯიხის რაიონული საავადმყოფოს ქირურგიულ განყოფილებაში. ამის შემდეგ ავადმყოფის მდგომარეობა კვლავ პროგრესულად უარესდებოდა, განგრენე გადავიდა მეორე თითზე და ამ მდგომარეობაში იგი მოთავსდა თსსუ ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფოს ემერჯენსში, სადაც ქირურგებმა ს. ლალიაშვილმა და გ. ელაშვილმა გაუკეთეს მარცხენა ფეხის ამპუტაცია ბარძაყის შუა მესამედის დონეზე სასიცოცხლო ჩვენებით 14. 12. 2011 წ. ოპერაციიდან ორი კვირის შემდეგ მდგომარეობა არის დამაკმაყოფილებელი. ავადმყოფს ამბულატორიულად უტარდება პრედნიზოლონით მკურნალობა, აგრეთვე ტრენტალით უკეთდება შეხვევები. (ს. ლალიაშვილი, გ. ელაშვილი, ხ. პაჭკორია, 2011წ.).

მამაკაცი 62 წლის (სურათი 2ა.) მას ვაკვირდებოდით 2011 წლის სექტემბერ-ნოემბრის თვეში. კარგად ჩანს ნიღბისებური სახე, ტელეანგიექტაზიებით, სისხლდენით,

კანის გამკვრივებით ხელებზე, სახეზე, კისრის რიგიდობით, დისფაგიით. რენტგენოგრაფიით (სურ. 1ბ.) გამოხატულია ფილტვების ფიბროზი, კალცინატებით. გულის ექოსკოპიით (სურ. 1გ.) ჩანს გულის სარქველოვანი აპარატის კალცინოზი და ფიბროზი. ამავე ავადმყოფს ჰქონდა კანის ფიბროზი (დადასტურებული ბიოპტატის ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევით – ი. თავზარაშვილი, 2011), რეინოს სინდრომი, სუნთქვის გაძნელება, საყლაპავის რიგიდობა (დისფაგიის ფონზე) და განავლის შეუკავებლობა. ავადმყოფს დაუდგინდა სკლეროდერმია, CREST სინდრომი და ფეკალიების შეუკავებლობა. ჩაუტარდა მკურნალობა პრედნიზოლონით, ტრენტალით, ასკანის თიხის პრეპარატებით (ბენტობოლით, ნეოსორბით,) აღმაგელი A-თი, პრებიოტიკებით. მდგომარეობა გაუმჯობესდა – დაურბილდა კანი, მოძრაობა კისრის მიდამოში გაუადვილდა, მოუწესრიგდა ნაწლავის მოქმედება – განავალი გაფორმდა და რაც მთავარია, დეფეკაცია არ არის უნებლიე. მოკლედ, ავადმყოფს შეუწყდა ფეკალიების შეუკავებლობა. ის ამჟამადც აგრძელებს მკურნალობის კურსს.

მესამე შემთხვევა 67 წლის ქალს (ნ. ბასიშვილი, ხ. პაჭკორია, 2009 დეკემბერი (სურ. 3ა.) გამოხატული იყო ტელეანგიექტაზიები სახეზე, ენაზე რეინოს სინდრომი, დისფაგია, ამიმიური სახე, კალცინოზი იდაყვის რბილ ქსოვილზე (სურ. 3ა.) და დადასტურებული რენტგენოგრაფიით (თ. შათირიშვილი, ნ. ალიბეგაშვილი, მ. ჯაფარიძე, 2009). ავადმყოფს პერიოდულად ჰქონდა ფეკალიების შეუკავებლობა (ჭარბი საკვების და სითხის მიღებისთანავე). ამ შემთხვევაში მკურნალობა ტრენტალით, აღმაგელი A-თი, პრედნიზოლონით კალციუმის არხის ბლოკერებით (ნიფედინით) იყო დამაკმაყოფილებელი (გვაცნობა ტელეფონით). შემდეგ მან ვერ მოახერხა ჩამოსვლა და მისი ბედი უცნობია.

მე-4 სურათზე გამოსახულია 68 წლის მამაკაცი (ნ. ხაინდრავა, ხ. პაჭკორია, 1987 წ.). ორივე ხელის ნეკა თითების ფიბროზით და კონტრაქტურით (დიუპიტრენის ტიპის) აღსანიშნავია, რომ მამამისს მსგავსი მდგომარეობის გამო გაუკეთებია ოპერაცია (მოუკვეთია მოხრილი თითები), რადგან მუშაობაში ხელს უშლიდა (ყოფილა დურგალი). ამ ავადმყოფს ჰქონდა დისფაგია, შეკრულობა, კანის გამკვრივება, ხელისგულების ფიბროზი, რეინოს სინდრომი. პრედნიზოლონით მკურნალობაზე მან უარი განაცხადა. მისი შემდგომი ბედი უცნობია.

მე-5 სურათზე ჩანს 58 წლის ქალი სკლეროდერმიის მძიმე ფორმით. ის მოთავსდა რესპუბლიკური ცენტრალური კლინიკის საავადმყოფოს ჩირქოვანი ქირურგიის განყოფილებაში 1990 წლის მარტის თვეში. დაუდგინდა მარცხენა ლავიწმხრის მიდამოში ვრცელი დაჩირქებული წყლული. მკურნალობა კონსერვატიული და ქირურგიული მეთოდებით (ვ. (დათო) ქორიძე, ნ. თურმანიძე, ს. ლალიაშვილი) უშედეგო გამოდგა, ჭრილობა არ ხორცდებოდა. სისხლში გლუკოზის დონე ნორმალურ მაჩვენებლებს არ აღემატებოდა. კონსულტანტმა გასტროენტეროლოგმა ყურადღება გაამახვილა კანის გამუქებაზე, ვიტილიგოზე, ნიღბისებურ სახეზე, ტელეანგიექტაზიებზე, კანის გამკვრივებაზე, თითების ბოლო ფალანგების ნეკროზზე (ე.წ. ვირთხის ნაკბენის სიმპტომი). ხელის მტევნის რენტგენოგრაფიით გამოვლინდა რბილი ქსოვილის კალცინატები და ხელის თითების ნეკროზული ცვლილებები (ოსტეოლიზი), რომელიც განსაკუთრებით კარგად იყო გამოხატული მარჯვენა თითის ბოლო ფალანგზე (რ.ჩეკურიშვილი, დ. ჩეკურიშვილი, ც. შენგელია, მ. დულარიძე, 1990). ამავე ავადმყოფის სურათებზე კარგად ჩანს პირის ირგვლივ ქსოვილის დანაოჭება, (ქისის სიმპტომი) და პირის ვიწრო ხვრელი (ბეჭდის სიმპტომი). ავადმყოფის დიდი მცდელობის მიუხედავად, მას პირის გაღება გაუძნელდა. აღსანიშნავია, რომ ავადმყოფს ყლაპვა უჭირდა, განსაკუთრებით მკვრივი საკვების, რის გამოც წყალს აყოლებდა. ჭამის შემდეგ მას ზოგჯერ აღენიშნებოდა იმპერატიული დეფეკაცია და არც თუ იშვიათად ვერ იკავებდა განავალს ტუალეტში შესვლამდე.



1



2



3



4



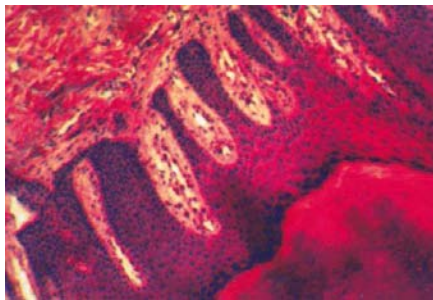
5



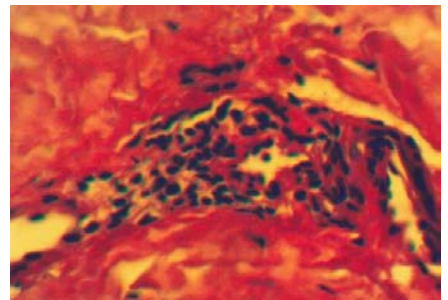
6



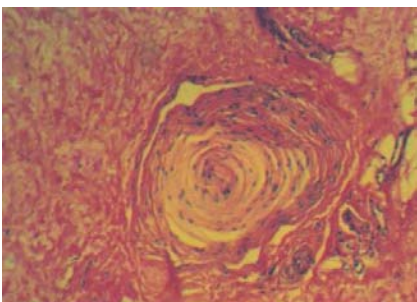
7



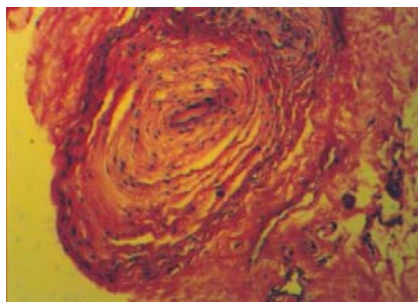
8



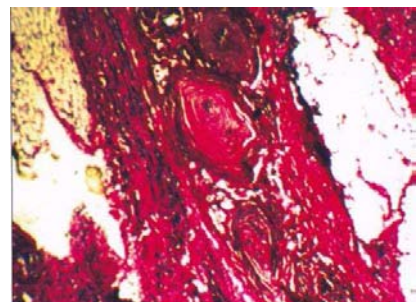
9



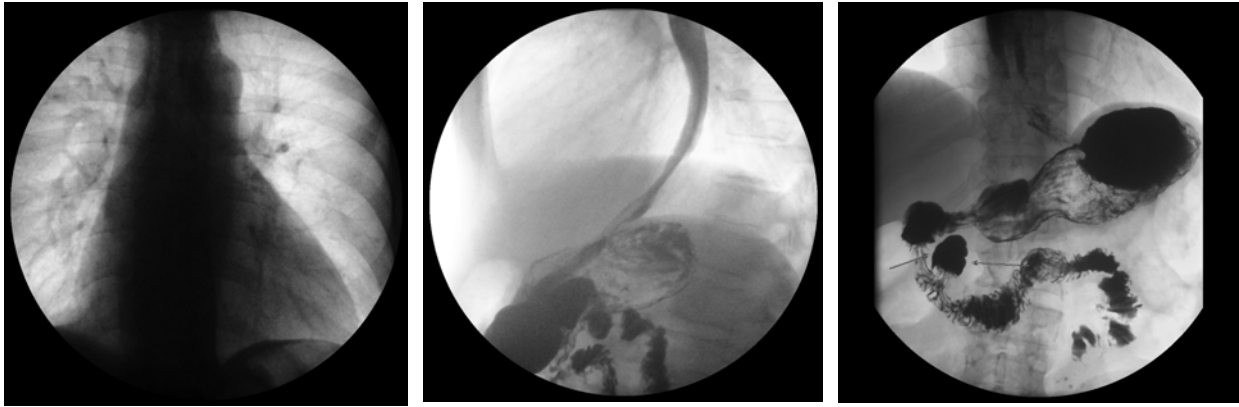
10



11



12



I. 65 წლის მამაკაცი CREST სინდრომით და ფეკალიების შეუკავებლობით
I. Male aged 65 with CREST syndrome and fecal incontinence.

სურ. 1,2,3. მრავლობითი ტელეანგიექტაზიები სახეზე, შუბლზე და ენაზე. საყურადღებოა ამიმიური, ნიღბისებური სახე და სკლეროდაქტილია (სურ.2.) აქვე გამოსატყულია მოხრილი თითები (კონტრაქტურები) კანის გასქელებით და კალცინოზით.

სურ.4,5-ზე კარგად მარცხენა ხელის თითების ნეკროზი და მარცხენა ტერფის ცერა (I) თითის ნეკროზი დაწყლულებით – ე.წ. ვირთხის ნაკბენი (2007) იგივე ავადმყოფი 2011 წლის დეკემბერში (სურ.6.); I ცერა თითი ამპუტირებულია განგრენის გამო წალენჯიხის რაისაავადმყოფოში. II თითიც ამჟამად გაშავებულია (განგრენოზულია). დამატებით გამოსატყულია რეინოს ფენომენი. 2011 წლის 14 სექტემბერს გაუკეთდა მარცხენა ფეხის ამპუტაცია ბარძაყის ქვედა მესამედის დონეზე (ოპერატორები ს. ლალიაშვილი, გ.ელაშვილი).

სურ.7-ზე. ავადმყოფი მარცხენა ქვედა კიდურის ამპუტაციის შემდეგ.

სურ.8. სუსტად გამოსატყული ლიმფოციტურუჯრედოვანი ინფილტრატი სუბეპიდერმულად. დერმის სკლეროზი H/EX100.

სურ.9. ვასკულიტი. H/EX200

სურ. 10. არტერიოლის სანათურის სრული ობლიტერაცია (ცენტრში). H/EX100.

სურ.11. არტერიოლის სანათურის სრული ობლიტერაცია (ცენტრში). H/EX200.

სურ.12. არტერიოლის სანათურის სრული ობლიტერაცია (ცენტრში). ვანგიზონით.X400.

სურ. 13. იმავე ავადმყოფის ფილტვის გამოსატყული ფიბროზი კალცინატებით.

სურ.14. იმავე ავადმყოფის რიგიდული საყლაპავი, სადაც პერისტალტიკა არ ისახება.

სურ. 15. იმავე ავადმყოფის 12 გოჯა ნაწლავის დისტალურ კიდეზე აღინიშნება 2X2 სმ. დივერტიკული.

Fig. 1,2,3 Multiple and tongue, flexion deformities (contracture) of the fingers and sclerodactyly.

Fig. 4,5. Typical “rat bite” necrosis and ulcerations of hand’s fingertips left leg’s (I) big finger, calcinosis flexion deformities in same patient (2007).

Fig.6. After 4 years, big (I) finger was amputated for gangrene and II finger also became gangrenous. Note also Raynaud phenomenon. In 14.12.2011 left leg was amputated (S. Laliashvili, G. Elashvili).

Fig.7. Patient after amputation of the leg.

Fig.8. Subcutaneous sparse lymphocyte infiltrate and dermal sclerosis H/EX100.

Fig.9. Subdermal vasculitis H/EX100.

Fig.10. Arteriole sclerosis in CREST syndrome and fecal incontinence note subcutaneous arterioles lumen’s obliteration (centre) H/EX100.

Fig.11. Arteriole sclerosis in CREST syndrome and fecal incontinence note subcutaneous arterioles lumen’s obliteration (centre) H/EX200.

Fig. 12. Obliteration arteriole lumen in same patient VanGyson X400.

Fig.13. X-ray of Chest revealed lungs interstitial fibrosis and calcinosis.

Fig.14. Barium esophagram demonstrating aperistaltis and rigid, narrowed esophagus in same patient.

Fig.15. Duodenal distal diverticula 2X2 cm in same patient with CREST syndrome.

დასასრულს შევეხებით სკლეროდერმიული CREST სინდრომის ერთ კუროზულ შემთხვევას, როცა ავადმყოფს უმძიმესი დისფაგიის გამო დაესვა საყლაპავის კიბოს დიაგნოზი (1979წ.). ავადმყოფმა უარი განაცხადა ოპერაციაზე და დახმარებისთვის მიმართა რესპუბლიკური ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფოს გასტრო-ენტროლოგიურ განყოფილებას. იქ ყურადღება მიაქცევს ავადმყოფის ნიღბისებურ, სრულიად ამიმიურ სახეს, კანქვეშა ცხიმოვანი და სხვა ქსოვილების პრაქტიკულად სრულ განღვევას (ძვლის და ტვავის სიმპტომი). გამოხატული იყო ტელეანგიექტაზიები სახეზე, გულმკერდზე. კანი ხელის და ფეხის თითებზე იყო ფიცრისებური კონსისტენციის, გაქვავებული. გამოხატული იყო ნეკროზი თითების ბალიშებზე (ვირთხის ნაკბენის სიმპტომი), დეტალური გამოკითხვით დადგინდა, რომ ავადმყოფს აწუხებდა ართრალგიები, შეკრულობა, ხელის დაბუეება, თითების ტკივილები, გაფითრება, გაღურჯება (რეინოს სინდრომისთვის დამახასიათებელი ნიშნები) და სხვა. ამ სიმპტომების საფუძველზე ეჭვი მიტანილი იყო სკლეროდერმიაზე. საყლაპავის კიბოს გამორიცხვის მიზნით გაკეთდა კუჭ-ნაწლავის რენტგენოგრაფია, გამოცდილმა რენტგენოლოგმა მედიკო შავგულიძემ (1979წ.) დეტალური გამოკვლევით დასვა რიგიდული საყლაპავის დიაგნოზი და კატეგორიულად გამორიცხა ავთვისებიანი სიმსივნე. ყოველივე ამის საფუძველზე ავადმყოფს დაესვა სკლეროდერმიის დიაგნოზი. დაენიშნა პრედნიზოლონი, კურანტილი, სპაზმოლიტური საშუალებები, ანტაციდები. შედეგი დადებითი აღმოჩნდა: ავადმყოფს მოეხსნა უმძიმესი დისფაგია, გაუადვილდა თხელი, შემდეგ კი მკვირივი საკვების მიღება. 2 კვირის შემდეგ გაუმჯობესებულ მდგომარეობაში გაეწერა ბინაზე, სადაც აგრძელებდა მკურნალობას პრედნიზოლონით (ხ. პაჭკორია, ე. ადამია, 1979). ავადმყოფი პროფესორი ე. ადამიას ძალისხმევით გაიგზავნა მოსკოვის პირველი სამედიცინო ინსტიტუტის შინაგანი მედიცინის და პროფ. დაავადებათა კლინიკაში აკადემიკოს ე. ტარევეთან. იქ პროფესორმა ნ. გუსევაძემ საკვებით დაადასტურა ქართული ექიმების დიაგნოზი, რაც გაიზიარა აკადემიკოსმა ე. ტარევემ. ავადმყოფს გაუგრძელდა მკურნალობა პრედნიზოლონით, რაც 16 წელს გაგრძელდა მის გარდაცვალებამდე (გარდაიცვალა მიოკარდიუმის ინფარქტისგან).

ამრიგად, ჩვენს მიერ გამოვლენილი სკლეროდერმიით დაავადებული 15 პაციენტიდან ფეკალიების შეუკავებლობა (სხვადასხვა სიმძიმის) აღენიშნებოდა 4-ს, რაც შეადგენს 26,6%-ს. ეს პაციენტები სწორედ განავლის შეუკავებლობას განიცდიდნენ ყველაზე მძიმედ, რადგან უსიამოვნო სუნისა და ტანსაცმლის დასურის გამო ერიდებოდნენ ბინიდან გასვლას და საზოგადოების თავშეყრის ადგილებში ყოფნას გაურბოდნენ. გამომდინარე ზემოაღნიშულიდან, საჭიროდ მიგვაჩნია ყურადღების გამახვილება ფეკალიების შეუკავებლობაზე სკლეროდერმიის დროს. აღნიშნული გართულება ყველაზე მეტად თრგუნავს ავადმყოფის ფსიქიკას. დასაშვებია CREST სინდრომის დროს ფეკალიების შეუკავებლობის შემთხვევაში დაერთოს წინსართი FI (Fecal Incontinence), რაც აისახება საბოლოო დიაგნოზში: FI-CREST Syndrome.



სურ.1.2. 68 წლის მამაკაცი ორივე ხელის მტევნის V თითების სრული კონტრაქტურით.
Male aged 68 with CREST syndrome. Figs 1 and 2 show contractures of both V fingers.



1



2



3



4



5



6



7



9



10



11



12



13



14



15

სურ.1,2,3 - 71 წლის მამაკაცი CREST სინდრომით ფეკალიების შეუკავებლობით სურათებზე ჩანს გამკვრივებული კანი კალცინოზით. სახე ამიმიური, გამოსატულია მრავლობითი ტელეანგიექტაზიები ხელებზე, სახეზე, შუბლზე, ყურის ნიჟარაზე. პირის ხერელი დავიწროებულია. ხელის თითები სკლეროზულია.

სურ.4. III. ავადმყოფი ქალი CREST სინდრომით და ფეკალიების შეუკავებლობით

სურათებზე კარგად ჩანს იდაყვის პროქსიმალური მონაკვეთის რბილი ქსოვილების კალცინოზი, ნიღბისებური სახე ტელეანგიექტაზიებით.

სურ. 5. რენტგენოგრამაზე ჩანს იდაყვის პროქსიმალური მონაკვეთის რბილი ქსოვილების კალცინოზი.

სურ. 6. ტიპური „ვირთხის ნაკბენის“ ნეკროზი თითების ბოლო ფალანგებზე, რომლებიც მოხრილია (კონტრაქტურა).

სურ.7. მარცხენა ტერფის ცერა (I) თითის ანთება, შეშუპება და ლატერალურ ზედაპირზე ნეკროზი.

სურ.8. სხვა ავადმყოფი ქალი CREST სინდრომით. საყურადღებოა დანაოჭებული (დაღარული) სახე, ქისისმაგვარი პირით და ტელეანგიექტაზიებით.

სურ.9. სურათზე ჩანს დანაოჭებული (დაღარული) სახე, ქისისმაგვარი პირით.

სურ. 10. იმავე ავადმყოფის რბილ სასახე კარგად ჩანს დიდი ზომის ტელეანგიექტაზია.

სურ.11-14. საყურადღებოა დამახასიათებელი „ვირთხის ნაკბენის“ მაგვარი ნეკროზი მცირე დაწყლეულებით. ხელის თითების ბოლო ფალანგების ბალიშებზე ჩანს თითების კონტრაქტურა.

სურ.12. ჩანს რადიალურად დაღარული (დანაოჭებული) სახე ქისისმაგვარი პირით.

სურ.13. იმავე ავადმყოფის ენისქვეშ კარგად ჩანს ტელეანგიექტაზიები.

Fig. 1,2,3, 72 years old male with CREST Syndrome and fecal incontinence, Numerous telangiectasias on face, forehead, hands, amimic (masklike) face, reduced oral aperture.

Fig. 4. Proximal ulnar soft tissue calcinosis, amimic face with telangiectasias.

Fig.5. X-ray in same female Note soft tissue calcinosis.

Fig.6. Typical “rat bite” necrosis and ulceration of fingertip and contractures.

Fig.7. Big (I) finger a left leg with inflammation and lateral side ulceration.

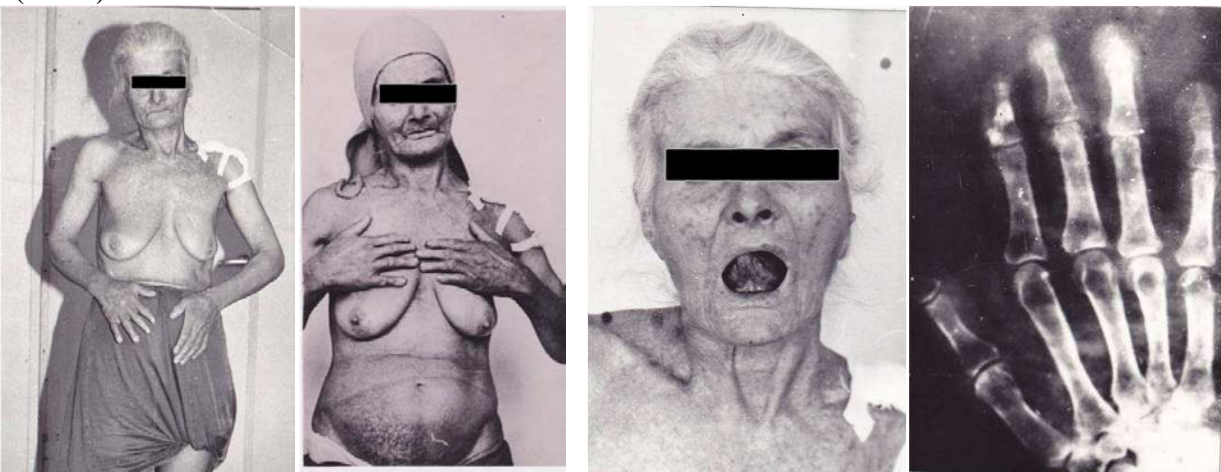
Fig.8. Female with CREST syndrome and constipation Note radial furrowing around purse-like lips and telangiectasias on face.

Fig.9. Note vertical lines furrowing around the mouth with purse-like lines and immobile face.

Fig. 10. Shows big telangiectasias on palate.

Fig.11,14. Typical “rat bite” necroses and light ulceration and contractures.

Fig. 12,13. Note multiple radial furrowing around purse-like lips and telangiactasias on the tongue (below).



3,4,5 სურათებზე კარგად ჩანს მუქი კანი, მრავლობითი ტელეანგიექტაზიებით სახეზე, ენაზე, პირის ხერელის დავიწროებით, რადიალური ღარებით (ნაოჭებით) ქისისმაგვარი პირით, ხელის თითების ბოლო ფალანგების ნეკროზითა და ამპუტაციით. (ვახტანგ (დათო) ქორიძე, ნ. თურმანიძე, ს.ლალიაშვილი, 1990 წ.).

მე-6 სურათზე. რენტგენოგრაფიაზე ჩანს თითების ბოლო ფალანგების ნეკროზები, ოსტეოლიზი და კალცინოზი (რ. ჩეკურიშვილი, ვახტანგ (დათო) ქორიძე, 1990.)

Fig.3,4,5, demonstrating dark skin, numerous teleangiectasias on face and tongue, limitation of oral aperture, radial furrowing around the mouth with purse-like lips, necrosis and amputation of the distal phalanx. **Fig.6**. X-ray showing necroses and osteolyses of the distal falangs and calcinosis.

Fecal Incontinence (FI) in Systemic Sclerosis (Scleroderma)

*Kh. Pachkoria, S. Qemoklidze, E. Adamia, N. Basishvili, S. Laliashvili,
I. Tavzarashvili, T. Shatirishvili, L. Dzneladze
TSMU Central Clinic*

Systemic sclerodid (Scleroderma) is a rare disease. In 1998-2011 the Rheumatism centre have identified 213 cases of this disease in Georgia. Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility scleroderma taleangiectasia (The so-called CREST Syndrome) occur in 90 per cent of cases.

The authors have identified 15 patients with the CREST Syndrome of this 4 had fecal incontinence totaling 26,67%. In the author's view, in the case of fecal incontinence under the CREST syndrome, be prefixed with FI (Fecal Incontinense) and be called FI_CREST Syndrome.

Reference:

1. ვ. წითლანაძე, დ. ქართველიშვილი თანაავტორებით „სისტემური სკლეროდერმია“ წიგნში: 6. ტატიშვილი, გ. სიმონია „მინაგანი სნეულებები“, 1998 წ. გვ. 476-480.
2. Гусева Н. Г. «Системная склеродермия» в книге «Ревматические болезни» под редакцией В. А. Насоновой и В. И. Бунчук, Москва, Медицина, 1997, стр. 172-182.
3. John Varga “Systemic Sclerosis (Scleroderma) and related disorders Harrisons’s Internal medicine”. 17th edition. chapter 316. pp. 2096-2106, 2008.
4. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecula mechanisms to disease models thends immunol. 26:587,2009.
5. Incontinence, survival and disease charasterics of systemic sclerosis in large US population Arthritis Rheum: 48:2246, 2003.
6. Kuwan M. et al: Defecive vasculogenesis in systemic sclerosis Yarcet 364:603, 2004.
7. B. C. Gilliland “Systemic sclerosis (Scleroderma) and related disorders” In “Harrison’s principles of Internal Medicine”, 16th. edition. vol II. 2005. chapt. 303: pp.1979-1990.
8. Kalaleh M.B. “Raynaud Phenomen and the vascularal disease in Scleroderma.Curr. oppin Rheumatolog 2004. 16:718.
9. Rose S. “Gastrointestinal manifestations of Scleroderma” Gastroenter. Clin. North Amer. 27:563, 1998.
10. Wigley F.M. “Scleroderma (Systemic Sclerosis) in Cecil Medicine 23 rd. editation 2008. Char. 288, rr. 2032-2041.

Atrial Myxoma as a Neurological Problem: A Case Report

*G. Katsitadze, N. Qorqashvili-Charkviani, A. Rekhviashvili, V. Tsulaia,
A. Koroshinadze, L. Burchuladze*

*Emergency and Critical Medicine Department of the Iv. Javakishvili Tbilisi State University;
TSU Clinical Hospital. Georgia.*

According to the section materials, heart tumors are presented only in 0.0017-0.03% of the population. Left atrial myxomas (AM) account for 80% of all cardiac tumors. Cerebral infarction induced by cardiogenic embolism is observed in about 20% of stroke patients. Of those patients, atrial fibrillation is responsible for over 50% and AM for only 0.5% of all cardiogenic emboli [1]. Although they are usually asymptomatic, AM can develop lethal complications without warning; because of their ability to embolize, first manifestation of the disease might be ischemic stroke. We present a case of a 67-year-old man who presented with right-sided hemiparesis. The cause of the patient's left cerebral infarction was a left AM, which was detected by transthoracic echocardiography and computed tomography (CT). There is small number of publications and studies regarding AM in the national literature, therefore our report has high importance for the doctors.

A 67-year-old Caucasian man who presented to the emergency department reported transient loss of consciousness and a fall. The patient had a medical history of longstanding hypertension and obstructive sleep apnea. He had been a smoker for 45 years. His mother also had hypertension and his father had a stroke at the age of 65. His height was 175 cm and his weight was 101 kg. The patient's vital signs were as follows: blood pressure, 150/104 mm Hg; heart rate, 110 beats/minute; respiratory rate, 18/minute; and body temperature, 37.6°C. He was alert and oriented, had weakness and sensory loss of the right arm and leg as well as had tongue deviation, but no dysphasia. His heart had a regular rate and rhythm and there were systolic and diastolic high grade murmurs at the left sternal border and especially on the apex. An EKG showed a normal sinus rhythm with normal conductivity. Crackles were heard over the lower lobe of the lungs. Patient had no prior history of syncope, shortness of breath or chest pain. All his laboratory results were normal. A chest X-ray showed an enlarged cardiac silhouette with signs of pulmonary edema in the lower lobe of both lungs. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain demonstrated an acute infarction in the distribution of the right middle cerebral artery. On the second day of hospitalization, the patient underwent to a transthoracic echocardiography (TTE) (Figure 1). TTE showed negative imaging for a cardiogenic embolic source, namely it identified a large 6.5 x 3.8 cm mass in the left atrium, occupying the majority of it and prolapsing through the mitral valve in diastole, which provoked an obstruction of left ventricular outflow tract. Doppler ultrasound of the heart revealed mitral stenosis and 2nd stage regurgitation. The patient was thus diagnosed with a left middle cerebral artery ischemic infarction and a left AM. For more detailed examination patient underwent to the CT. The large tumor 5.5 x 4.0 x 2.5 cm with wide base was appeared in the left atrium (Figure 2). The strict follow up monitoring of the patient with the cardiologist and neurologist was performed in a hospital. The patient was given recommendation for the surgical excision of the AM after discharge from our hospital.

AM is the most common primary tumor of the heart and there is a 3:1 female predominance, and the age at onset usually is between 30 and 60 years [2]. Because of high mobility and irregularity of AMs, 30-40% of patients are trend to embolization [3]. The emboli that occur are either a tumor fragment that is released from the myxoma or a blood clot that is formed on its surface. Because of high possibility of tumor fragments' and adherent thrombus embolization, in AM patients ischemic strokes are more common than hemorrhagic. Our patient failed to present with the common symptoms associated with AM including syncope, chest pain, orthopnea, dyspnea and peripheral embolism. Presented case points out, that patients with the presence of embolic phenomena with neurological symptoms, should undergo to the neuroimaging and TTE, even in the absence of classical clinical presentations and EKG abnormalities.

This case demonstrates the importance of investigating the possibility of cardiogenic source in stroke, as our patient developed cerebral infarction that was caused by an AM. According to the expert recommendations, two-dimensional echocardiography is considered as a gold standard for myxoma diagnosis and all the patients with stroke have to be undergone to the TTE routinely to exclude cardiogenic embolic source. CT should be considered as an additional diagnostic tool for the patients with myxoma and embolic complications.



Figure 1. Echocardiogram in parasternal long axis view showing left atrial myxoma.



Figure 2. Left atrial myxoma on a chest CT scan.

წინაგულოვანი მიქსომა, როგორც ნევროლოგიური პრობლემა: შემთხვევის აღწერა

*გ. კაციტაძე, ნ. ქორქაშვილი-ჩარკვიანი, ა. რეხვიაშვილი, ვ. წულაია,
ა. კოროშინაძე, ლ. ბურჭულაძე*

*ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის გადაუდებელი
და კრიტიკული მედიცინის დეპარტამენტი. თსსუ კლინიკური საავადმყოფო*

მარცხენა წინაგულის მიქსომა არის ყველაზე მეტად გავრცელებული პირველადი გულის სიმსივნე. ლიტერატურაში მიქსომები აღწერილია, როგორც კარდიოგენური ემბოლიის წყარო და საკმაოდ ხშირად დაავადების პირველადი მანიფესტაცია არის ინსულტი, ჩვენს მიერ განხილული შემთხვევის მსგავსად. კლინიციკებისათვის მნიშვნელოვანია მიქსომის ადრეული დეტექცია ექოკარდიოგრაფიით ან კომპიუტერული ტომოგრაფიით (კტ), რათა თავიდან ავიცილოთ ისეთი გართულებები, როგორცაა სინკოპე, უეცარი სიკვდილი, თავის ტვინის ემბოლიური გენეზის იშემიური ინსულტი. მოცემულ ნაშრომში განხილულია 67 წლის მამაკაცი, რომელთანაც წინაგულის მიქსომის მანიფესტაცია იშემიური ინსულტის განვითარებით მოხდა. წინაგულის მიქსომის არსებობა დადასტურდა ტრანსთორაკალური ექოსკოპიითა და კტ. ეროვნულ სამეცნიერო-კლინიკურ ჟურნალებში არსებულ პუბლიკაციათა შორის მოცემული საკითხის ირგვლივ მწირია ინფორმაცია, შესაბამისად მოცემული შემთხვევის აღწერა განსაკუთრებული მნიშვნელობის მატარებელია ჩვენი ექიმებისათვის.

ლიტერატურა:

1. Yoo M, Graybeal D. An echocardiographic-confirmed case of atrial myxoma causing cerebral embolic ischemic stroke: a case report. *Cases Journal* 2008;1:96-101.
2. Le B, De Lemos J, Wait M, Goff G, Boehrer J, Peterson G. Left hemiparesis from atrial myxoma emboli. *Cardiology Review* 2003;11:41-44.
3. Schmidt D, Hetzel A, Geibel-Zehender A: Retinal arterial occlusion due to embolism of suspected cardiac tumors – report on two patients and review of the topic. *Eur J Med Res* 2005;10:296-304.

ბრუგადას სინდრომი

ა. ისაკაძე

თსუ თერაპიის დეპარტამენტი,

საქართველოს პროფილაქტიკური მედიცინის მეცნიერებათა აკადემია

თანამედროვე კარდიოლოგიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას უეცარი გულსიმკვრივი სიკვდილი წარმოადგენს. ახალგაზრდა ადამიანებში მისი ერთ-ერთი მიზეზი ბრუგადას სინდრომია. სულ 19 წელია გასული მას შემდეგ, რაც სპეციალურ კარდიოლოგიურ ლიტერატურაში გაჩნდა ცნობა მანამდე უცნობი სინდრომის შესახებ, რომლის კლინიკური და ელექტროკარდიოგრაფიული (ეკგ) მონაცემები სხვებისგან განსხვავებული იყო [6]. ამ ნაშრომში აღწერილი იყო მკაფიო და მარტივი ეკგ კრიტერიუმები, რათა ეჭვი მიგვეტანა გულის რითმის პარკუჭოვანი დარღვევებზე, ისეთ ავადმყოფებში, რომელთაც გულის დაავადება არ ჰქონიათ. აღწერილ იქნა J ტალღის არითმოგენობა და აღინიშნა, რომ ჰიპოთერმული და იდიოპათიური J ტალღები დაკავშირებულია სიცოცხლისათვის საშიშ პარკუჭოვანი რითმის დარღვევებთან [12]. აღნიშნულ ფაქტს მაშინვე მოყვა შემდგომი კვლევები [7,8,9,10,11], მოგვიანებით ამ სინდრომს ბრუგადას სინდრომი უწოდეს [13,14].

ბრუგადას სინდრომის შესწავლას მრავალი სპეციალური და მიმოხილვითი შრომა მიეძღვნა [4,5,21,22,23,24,25], განსაკუთრებით იაპონიაში, მათ შორის ჩვენშიც [1,2]. დღესაც ამ საკითხის კვლევისადმი ინტერესი დიდია (ჩვენ 200-მდე წყაროს გავეცანით) და გადაუწყვიტეთ კიდევ ერთხელ დავუბრუნდეთ მას.

ბრუგადას სინდრომი არის კლინიკური და ეკგ სინდრომი. მას ახასიათებს სინკოპე, უეცარი კარდიული სიკვდილი (რომელიც განსაკუთრებით ღამის საათებში დგება), ჰისის კონის მარჯვენა ფეხის ბლოკადა, ST სეგმენტის დამახასიათებელი ელევაცია გულმკერდის მარჯვენა პრეკორდიალურ განხრებში (V₁,V₂,V₃). დაავადება გენეტიკური ბუნებისაა და უკავშირებენ SCN5A გენის მუტაციას (18,19), რაც იწვევს არხების პათოლოგიას და შემდგომ არითმიას. სინდრომი ძირითადად აღწერილია აღმოსავლეთ და სამხრეთ აღმოსავლეთ აზიის ქვეყნებში, აგრეთვე აღმოსავლეთ ევროპაში (კავკასიური ეთნოსი). ის ნაკლებად არის აღწერილი აფრო-ამერიკულ მოსახლეობაში [4]. მისი კლინიკური გამოვლენის ძირითადი ასაკი 30-40 წლებია, როცა მიოკარდში სიმპატიკური ნერვული ქსოვილების ინვოლუცია მატულობს და კატექოლამინებისადმი მგრძობიანობა იზრდება.

კლასიფიკაციას ავტორთა ნაწილი ყოფს ორ ჯგუფად: პირველი – კლინიკური გამოვლენების მიხედვით (სიმპტომური-სინკოპითი და უსიმპტომო – სინკოპეს გარეშე) და მეორე – ეკგ ცვლილებების მიხედვით (კლინიკური – გამოხატული, მაინტერმისირებელი და ფარული) [4,5].

კლინიკურად სახეზეა სინკოპე და უეცარი სიკვდილის ეპიზოდები. მძიმე შემთხვევაში გონების დაკარგვას ერთვის კანკალი [5]. ზოგჯერ შეტევა შეიძლება გონების დაკარგვის გარეშეც იყოს და ახასიათებდეს მკვეთრი სისუსტე, სიფერმკრთალე, გულის მუშაობის რითმის მოშლა, რასაც თან ერთვის პარკუჭოვანი ტაქიკარდია და პარკუჭთა ფიბრილაცია. ეს ხშირად ვითარდება მოსვენების (ძილის დროს), თუმცა შეიძლება აღმოცენდეს ფიზიკური დატვირთვისას, ასევე ცხელებისას ან ალკოჰოლის მიღებისას. ავტორთა ნაწილი მიუთითებს ბრუგადას სინდრომის ასიმპტომურ და ინტერმისიურ ფორმებზეც [15,16].

დიაგნოსტიკის ძირითადი მეთოდი ეკგ გამოკვლევაა. აღინიშნება ჰისის კონის მარჯვენა ფეხის ბლოკადის ნიშნები, ST სეგმენტის ელევაცია V₁,V₂,V₃ განხრებში, აქვე T კბილის ინვერსია. ეს ცვლილებები მუდმივია ან პერიოდულად ვლინდება [5]. ST სეგმენტის ორი ტიპის ელევაციაა დაფიქსირებული: „თაღის“ ფორმის და „უნაგირის“ ფორმის. ტიპური ეკგ ნიშნები კარგად ჩანს პარკუჭების ფიბრილაციის დაწყების წინ ან მაშინვე მის შემდეგ [4].

სადიაგნოსტიკო მეთოდია ორგანიზმში ნატრიუმის არხების ბლოკატორების შეყვანის ფონზე (აიმალინი, პროკაინამიდი, ფლეკაინიდი) ეკგ გამოკვლევის ჩატარება, თუმცა მათი გამოყენებისას პაროქსიზმული პარკუჭოვანი ტაქიკარდიისა და პარკუჭთა ფიბ-

რილაციის განვითარების რისკი იზრდება [5,20]. არის მონაცემები, რომ ანტიარითმიული პრეპარატების დანიშვნისას ST სეგმენტი ნორმალიზდება, არის აზრიც, რომ β ადრენობლოკატორების, β ადრენომიმეტიკების, M – ქოლინომიმეტიკების გამოყენება ST სეგმენტის ელევაციას უმატებს [5,14]. გულის რითმის ვარიაბილობის ანალიზისას სხვადასხვა მონაცემი აღმოჩნდა: სიმპატიკური აქტივობის მომატება და ვაგუსის ტონუსის დაქვეითება პარკუჭების ფიბრილაციის ეპიზოდის შემდეგ – ერთის მხრივ, და პარასიმპატიკური ნერვულ სისტემის ტონუსის მომატება – მეორე მხრივ [5].

ბრუგადას სინდრომის ფარული ფორმების გამოვლენა გართულებულია, რადგან გენეტიკური კვლევის მეთოდები კლინიკურ პრაქტიკაში ნაკლებადაა დანერგილი. ჩვენთვის ხელმისაწვდომი ექოკარდიოგრაფიული, კორონაროგრაფიული, ბიოფსიური, ნევროლოგიური გამოკვლევები პათოლოგიურ პროცესს ვერ ავლენენ [5].

დიფერენციული დიაგნოზი უნდა გატარდეს მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტთან, გახანგრძლივებული QT ინტერვალის სინდრომთან, ვოლფ-პარკისონ-უაიტის სინდრომთან, მარჯვენა პარკუჭის არითმოგენულ კარდიომიოპათიასთან.

ბრუგადას სინდრომის სამკურნალო მედიკამენტოზურმა თერაპიამ ფართო გამოყენება ვერ ჰპოვა. არის მონაცემები ინტრავენურად იზოპროტერენოლის გამოყენების თაობაზე. იყენებენ ცილოსტაზოლს, კატექოლამინებს, β ადრენობლოკატორებს, β ადრენომიმეტიკებს. ეფექტურია რადიკალური მკურნალობა – კარდიოვერტერდეფიბრილაციის იმპლანტაცია [17]. აღნიშნავენ, რომ მედიკამენტოზური თერაპიისას ლეტალობა 27%-ია, ხოლო კარდიოვერტერდეფიბრილაციის იმპლანტაციისას - 0% [17].

საქართველოს სამედიცინო სტატისტიკის განყოფილების მონაცემებით [3] ქალაქ თბილისის სამედიცინო დაწესებულებებში გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევით აღრიცხულ ავადმყოფთა რაოდენობა ასეთია: 2006 წ. გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევა – 1455, (ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა – 93, პაროქსიზმული ტაქიკარდია – 125, წინაგულეების ფიბრილაცია და თრთოლვა – 105 და ა.შ.), აქედან პირველად დადგენილი არითმიის დიაგნოზი – 347, უეცარი გულისმიერი სიკვდილით – 12; 2007 წ. გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევა – 1404, (ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა – 95, პაროქსიზმული ტაქიკარდია – 129, წინაგულეების ფიბრილაცია და თრთოლვა – 115 და ა.შ.), აქედან პირველად დადგენილი არითმიის დიაგნოზი – 169, უეცარი გულისმიერი სიკვდილით – 7; 2008 წ. გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევა – 1460, (ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა – 97, პაროქსიზმული ტაქიკარდია – 138, წინაგულეების ფიბრილაცია და თრთოლვა – 124 და ა.შ.), აქედან პირველად დადგენილი არითმიის დიაგნოზი – 142, უეცარი გულისმიერი სიკვდილით – 3; 2009 წ. გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევა – 1509, (ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა – 97, პაროქსიზმული ტაქიკარდია – 142, წინაგულეების ფიბრილაცია და თრთოლვა – 137 და ა.შ.), აქედან პირველად დადგენილი არითმიის დიაგნოზი – 124, უეცარი გულისმიერი სიკვდილით – 3; 2010 წ. გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევა – 1564, (ატრიოვენტრიკულური ბლოკადა – 97, პაროქსიზმული ტაქიკარდია – 133, წინაგულეების ფიბრილაცია და თრთოლვა – 153 და ა.შ.), აქედან პირველად დადგენილი არითმიის დიაგნოზი – 124, უეცარი გულისმიერი სიკვდილით – 2; სულ 2006-2010 წლებში აღრიცხულია გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევის – 7392 შემთხვევა. აქედან არითმიის პირველად დადგენილი დიაგნოზი – 906, უეცარი გულისმიერი სიკვდილით – 27 შემთხვევა.

მოყვანილ გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევის ბოლო 5 წლის მონაცემებში თბილისში ბრუგადას სინდრომის ერთეული შემთხვევებია დაფიქსირებული. მაგალითად, თბილისის აკად. ნ.ყიფშიძის სახელობის ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკის კრიტიკული კარდიოლოგიის სექციაში ერთი დადასტურებული დიაგნოზია დასმული. ეს ფაქტი მიგვანიშნებს, რომ ჩვენში არითმიითა და უეცარი სიკვდილით გარდაცვლილ ავადმყოფთა დიდი რიცხვიდან ბრუგადას სინდრომის ერთეული შემთხვევების დადგენა არასაკმარისია. ამდენად აღნიშნული პათოლოგიის ადრეული დიაგნოზის დასმას მეტი ყურადღება უნდა მიექცეს.

რადგან პროგნოზი სერიოზულია და ადექვატური მკურნალობის არარსებობისას ის არაკეთილსაიმედოა, სასურველია, რომ ავადმყოფებს გაურკვეველი ეტიოლოგიის სინკოპეს მდგომარეობით, ოჯახში უეცარი სიკვდილის შემთხვევით ან ტიპური ეკგ

ნიშნებით, ბრუგადას სინდრომის გამოსარიცხად, უნდა ჩაუტარდეთ შესაბამისი კვლევა, მათ შორის ფარმაკოლოგიური სინჯები.

Brugada Syndrome

A.Isakadze

TSMU, Departments of Terapy, The Science Academy Preventive Medicine of Georgia

Brugada syndrome is clinical-electrocardiography syndrome. ECG disorders are considered the main criterion. It is characterized with the obstruction of the left branch of the His bundle, specific elevation of ST segment in the left precordial lead of the chest, the severe disorders of ventricular rhythm, syncope and sudden death. The reason of sudden death is quick polymorphic ventricular tachycardia. Diagnostic method include ECG examination in parallel with the injection of natrium channels blockators in the body. For pharmacologic treatment isoproterenol, cilostazol, catecholamins, β adrenoreceptor blocking agents, β adrenomimetics are employed. The implementation of cardioverterdefibrillator is regarded the principal medical method. 7392 occasions of heart rate and conductivity violations were revealed in Tbilisi in 2006-2010. From this 906 occasions had firstly identified diagnosis, and 27 occasions were from sudden heart death. Single occasions have confirmed diagnosis of Brugada syndrome. It is significant to pay attention to timely identification of the mentioned pathology.

ლიტერატურა:

1. ნამორაძე ტ. - ბრუგადას სინდრომი. კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა, 2005., №3, 109-126.
2. ბაკრაძე ს, გაბისონია შ, გელბახიანი მ, და სხვა. - ბრუგადას სინდრომის პირველი შემთხვევა საქართველოში: კლინიკური და მოლეკულურ-გენეტიკური დადასტურება. კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა, 2007. №
3. ჯანმრთელობის დაცვა. სტატისტიკური ცნობარი. საქართველო. 2010.
4. Дупляков Д. В. - Блокада правой ножки пучка Гиса, подъем сегмента ST в отведениях V₁-V₂ (V₃) и опасные для жизни нарушения сердечного ритма. Кардиология, 2001, №8, 93-96.
5. Макаров Л. М. Бругада П, Чупрова С. Н. и др. - Клинико-электрокардиографические особенности синдрома Бругада (клинические наблюдения семейного случая и обзор литературы). Кардиология, 2002, 11, 94-100.
6. Ватутин Н. Т., Склянная Е. В. - Синдром Бругада. Кардиология, 2003, 11, 80-85.
7. Brugada P, Brugada J. - Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. Am. J. Coll Cardiol. 1992. 20, 1391-1396.
8. Brugada P, Andrias E.- Early post myocardial infarction ventricular arrhythmias. Cardiovasc. Clin, 1992, 22. 165-180.
9. Gursoy S, Brugada J, Souza O at al.- Radiofrequency ablation of symptomatic but benign ventricular arrhythmias. Pacing Clin electrophysiol. 1992. 15. 738-741.
10. Gursoy S, Brugada R, Brugada J. at al. - Which ventricular tachycardia is dangerous? Clin. Cardiol. 1992.15. 43-44.
11. Wellens H.J, Lemerg R, Smeets J, brugada P. - Sudden arrhythmic death without overt heart disease. Circulation 1992. 85. 192-197.
12. Mont L, Leixas T, Brugada P, brugada J. - The electrocardiographic clinical and electrophysiologic spectrum of idiopathic monomorphic ventricular tachycardia. Am. heart J, 1992. 124. 746-753.
13. Gussak I, Bjerregaad P., Egan T. M. Chitman R. - ECG phenomenon called the J wave, History, pathophysiology and clin. significance. J. Electrocardiol. 1995, 28, 49-59.
14. Yan G. X. Antzelevitch C. - Cellular basis for the electrocardiographic J wave. Circulation. 1996, 93, 372-379.
15. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S at al. - Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patient with Brugada Syndrome. J.Am. coll. Cardiol, 1996, 27, 1061-1070.

16. Brugada J., Brugada P. - What to do in patients with no structural heart disease and sudden arrhythmic death? *Am. J. cardiol.* 1996, 78, 69-75.
17. Lorga Filho A, Primo J., Brugada J, Brugada P. - Right bundle-branch block, the elevation of the ST segment in V₁, to V₃ and sudden death. *Rev. Port. cardiol.* 1997, 16, 443-447.
18. Brugada J., Brugada R., Brugada P. - Right bundle-branch block and ST segment elevation leads V₁ trough V₃, a marker for sudden death. *Circulation.* 1998, 97, 457-460.
19. Chen Q, Kirsch G. E, Zhang D. et al. - Genetic Basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998, 398, 293-296.
20. Antzelevich Ch., Brugada P., Brugada I., et al. - The brugada syndrome. New York: Futura PBI Co Inc. 1999, 99, 1396-1399.
21. Brugada R. - Use of intravenous antiarrhythmics to identify concealed Brugada syndrome. *Curr Control Trials Cardiovasc. Med.* 2000, 11, 45-47.
22. Antzelevich C, Brugada P, Borggrefe M. - Brugada syndrome: report of the second consensus conference-Circulation. 2005, 111, 659-670.
23. Viskin S, Rosso R. - Risk of sudden death in asymptomatic Brugada syndrome. *J. Am Coll Cardiol.* 2010.2, 56.1585-1588.
24. Letsos K, Weber R, Tsirikaz S. et al. - Atypical Brugada ECG Phenotype involving ST segment elevation in Lateral Leads. *Hellenic J cardiol.* 2010, 51. 563-564.
25. Marti CA, Huang CL, Matthews GD. - Recent developments in the management of patients at risk for sudden cardiac death. *Postgrad. Med.* 2011. 123. 84-94.
26. Ohkubo K, Watanabe I, Okomura Y, Ashino S. - Prolonged QRS duration in lead V₂ and risk of life threatening ventricular arrhythmia in patient with Brugada syndrome. *Int. Heart J;* 2011, 52. 98-102.

**გასტროენტეროლოგიის კლასიკოსი
ბაადურ ქრისტეფორეს ძე რაჭველიშვილი
(1922-2011)**

ქართველმა ერმა საერთოდ და სამეცნიერო საზოგადოებამ კერძოდ დაკარგა გამოჩენილი მამუ-
ლიშვილი, დიდი ინტერნისტი-გასტროენტეროლოგი
და საქართველოს მედიცინის ისტორიის შესანიშნავი
მკვლევარი, პროფესორი ბაადურ რაჭველიშვილი.

იგი დაიბადა თბილისში ცნობილი ჟურნალის-
ტის და ისტორიკოსის, ქრისტეფორე რაჭველიშვილის
და ექიმ-სტომატოლოგ ნინო ხარატიშვილის ოჯახში.
მისი დაბადება (1922 წლის 30 ოქტომბერი) დაემთხვა
ჩვენი ქვეყნის დამოუკიდებლობის დაკარგვას.

ბატონი ქრისტეფორე იარაღით ხელში ებრძო-
და ბოლშევიკური რუსეთის მე-11 არმიას. 1921 წლის
25 თებერვალს დამარცხებულ ქართველ არმიას გაჰ-
ყვა ჯარისკაცი ქრისტეფორე რაჭველიშვილიც. სურა-
მის უღელტეხილზე მას პარტახტიანი ტიფი შეეყარა.
ის უეჭველი სიკვდილისგან იხსნა თანაპოლკელმა
ჯარისკაცმა ორჯონიკიძემ და საიმედოდ გადამაღლა
საკუთარ სახლში ქუთაისში, სადაც ყურადღებას არ
აკლებდა.



ქრისტეფორეზე ბოლშევიკებს ძებნა ჰქონდათ გამოცხადებული, ამიტომ ის ახლო-
ბელთან იმალებოდა და მეუღლეს არაღვეაღურად ხვდებოდა. ეს შეუმჩნეველი არ დარ-
ჩენიათ ჩეკისტებს, მაგრამ მისი დაჭერა ვერ მოხერხდა. ამ დროს მისმა მეუღლემ იმ-
შობიარა. ჩეკისტები დღედაღამ უთვალთვალებდნენ ქალბატონ ნინოს, იმ იმედით, რომ
ახალშობილის სანახავად მისულ მამას ქრისტეფორეს დააპატიმრებდნენ. საბედნიეროდ,
დამბუზღებლებმა ხელი ვერ შეუშალეს ქრისტეფორეს შესვლას სამშობიაროში, სადაც
ის შეიპარა კონსულტანტის სახელით, თეთრ ხალათში გამოწყობილი, თვალი შეავლო
ახალშობილს და ჩუმად ჩაილაპარაკა: ბაადური დაარქვითო და შეუმჩნეველად გაუჩინარ-
და.

ჩეკისტების ფხიზელ თვალს ადრე თუ გვიან, მაინც მოხვდებოდა მიმალვაში
მყოფი ბატონი ქრისტეფორე. ამ მძიმე ვითარებიდან გამოსავალი მოძებნა ბაადურის დეი-
დამ, რომელმაც ლავრენტი ბერიას დედას – მართა ჯაყელს – შუამდგომლობა სთხოვა,
რათა ჩეკისტი შვილისგან ქრისტეფორესთვის „თავისუფლების ფირმანი გამოეთხოვა“.

რაოდენ გასაკვირიც არ უნდა იყოს, ბერიამ გაითვალისწინა საყვარელი დედის
თხოვნა, თავისთან იხმო ქრისტეფორე და კომპრომისული პირობა წაუყენა, რომ იგი
დაგმობდა დამოუკიდებელ საქართველოს მთავრობას და მე-11 არმიას განმათავისუფლებ-
ლად ცნობდა, რაზეც ჩეკისტმა კატეგორიული უარი მიიღო. ბერიამ, რამდენიმე უშედეგო
მცდელობის შემდეგ, დაეთანხმებინა ქრისტეფორე თავის წინადადებაზე, გადაწყვიტა ამ
ურჩი „ნაციონალისტის“ დაპატიმრება, რასაც მოჰყვა ბერიას დედის მხრიდან დიდი
წინააღმდეგობა, რის შედეგადაც ქრისტეფორე დაპატიმრებას გადაურჩა, მაგრამ მხო-
ლოდ – 10 დღით; მალე ბერიამ იგი „ზაქეკაში“, თავის კაბინეტში დააპატიმრა, სადაც
1924 წლის ივნისამდე დაჰყო. თუმცა ბატონ ქრისტეფორეს 1924 წლის ანტისაბჭოთა
აჯანყებაში მონაწილეობა არ მიუღია, იგი მაინც პატივისცემით იხსენებდა მის მონა-
წილეებს, განსაკუთრებით ქაქუცა ჩოლოყაშვილს და მის შეფიცულ რაზმს.

ბატონმა ქრისტეფორემ 1928 წელს 6 წლის ბაადური თავის მეგობარ კათალიკოს
კალისტრატეს (ცინცაძეს) ფარულად მონათლინა, რაც მაშინდელ უღმერთო საზოგადო-
ებაში საკმაოდ სახიფათო იყო. კათალიკოსი კალისტრატე კონსპირაციულად ასრულებ-
და ღვთისმსახურებას, ბატონი ბაადური სიცოცხლის ბოლომდე იგონებდა ამ ამბავს და
სასოებით ინახავდა კათალიკოსის ნაჩუქარ ოქროს ჯვარს. აღსანიშნავია ისიც, რომ

ბატონი ბაადურის ბავშვობის დროინდელი მეგობრები იყვნენ ქართველი ლიტერატურის კლასიკოსი ჭაბუა ამირეჯიბი და ცნობილი ისტორიკოსი კოტე ჩოლოყაშვილი.

ბატონმა ქრისტეფორემ შვილის აღზრდა ცნობილი გერმანელი ფილოსოფოსის და ფსიქოლოგის, რუდოლფ შტაინერის, მეთოდით დაიწყო – იგი დაჰყავდა დრამატულ და საოპერო სპექტაკლებზე იმ მიზნით, რომ ჭეშმარიტი ხელოვნების გაცნობა ხელს შეუწყობდა ბავშვის გემოვნების და მაღალი ინტელექტის ჩამოყალიბებას. სრულიად პატარა ბაადურს უნახავს სანდრო ახმეტელის ნოვატორული სპექტაკლები, მოუსმენია იმ დროის დიდი მომღერლებისთვის, დამტკბარა დიდი რეჟისორის, ევგენი მიქელაძის ღირიქორობით აუღერებელი „დაისით“, „აბესალომ და ეთერი“, სიმფონიებით, ასე რომ, შტაინერის მეთოდით ბაადურის აღზრდა სასარგებლო გამოდგა. უკვე მხცოვანი ბატონი ბაადური, შტაინერის წაკითხვისას დარწმუნდა, რომ მამამისს აღზრდა-განვითარებისთვის სწორი გეზი აქვდა. მამა ყურადღებას აქცევდა, რომ მოზარდში არ ჩამოყალიბებულიყო შურის გრძობა, რისთვისაც იმოწმებდა სულხან-საბას ცნობილ განმარტებას – „შური არს მწუხარება სხვისა სიკეთესა ზედა“.

ბაადურის პიროვნების ჩამოყალიბებაში დიდი როლი ითამაშეს ქრისტეფორეს მეგობრებმა: კნსტანტინე გამსახურდიამ, მიხეილ საყვარელიძემ, ირაკლი ამირეჯიბმა, ივანე ჯავახიშვილმა, შალვა ნუცუბიძემ, ვახტანგ კოტეტიშვილმა, შალვა შარაშიძემ („თავუნამ“), სიმონ ჯანაშიამ, პავლე ინგოროყვამ, ნიკო ჯანდიერმა, სოლომონ ხუციშვილმა, აღექსანდრე ქუთათელაძემ და სხვებმა.

ბატონმა ბაადურმა ქართულ ლიტერატურას შემოუნახა შალვა შარაშიძის (თავუნას) ლექსი – სატირა, რომლის არამცთუ დაბეჭდვა, არამედ საჯაროდ წარმოთქმაც კი შესაძლოა პოეტისთვის და დეკლამატორისათვის (ამ შემთხვევაში პატარა ბაადურისთვის) დახვრეტით ან უკეთეს შემთხვევაში კატორღაში გადასახლებით დამთავრებულიყო: „Ленин нам оставил советский строй, тампоны, клизмы и геморрой“. აღსანიშნავია, რომ პატარა ბაადური ამ საშიშ ლექსს იშვიათი გრძობით კითხულობდა და აღტაცებაში მოჰყავდა ოჯახის სტუმრები (საბედნიეროდ მათ შორის არ აღმოჩნდა დამბეზღებული იუდა).

აღსანიშნავია, რომ ბატონი ქრისტეფორე პატარა ბაადურს ქართული სუფრის ტრადიციებსაც აზიარებდა: ბავშვი ეცნობოდა ქართული ნადიმის წესებს, მოსწრებულ სიტყვა-პასუხს, კორექტულ ქცევებს. მან ზედმიწევნით კარგად შეითვისა ინტელექტუალური იუმორი. დალოცვილი კახური ღვინის მირთმევის შემდეგ, ბატონი ქრისტეფორე წარმოსთქვამდა ცნობილი პოეტების ლექსებს, შედეგებს ქართული ხალხური პოეზიიდან. პატარა ბაადური სიამოვნებით იღებდა მონაწილეობას „პოეტურ შეჯიბრებებში“ და თავადაც უშეცდომოდ აგრძელებდა დაწყებულ სტრიქონებს. მდიდარი მეხსიერების წაყლობით უამრავი ლექსი ახსოვდა, რითაც იგი დიდად აოცებდა სტუმრებს. ბატონ ბაადურზე განსაკუთრებული გავლენა მოუხდენია დიდოსტატ კონსტანტინე გამსახურდიას. ქრისტეფორე და კონსტანტინე დამეგობრნენ ქუთაისის ქართულ გიმნაზიაში. იქ ყმაწვილებმა ცარიზმის საწინააღმდეგო პროკლამაციები დაბეჭდეს და საზოგადოებაში გაავრცელეს. მეამბოხე გიმნაზიელები მაღე სასწავლებლიდან „მგლის ბილეთით“ გარიცხეს, მაგრამ იოსებ ოცხელის და სილოვან ხუნდაძის ძალისხმევით მოხერხდა მათი აღდგენა.

ქრისტეფორე და კონსტანტინე გამსახურდია ებრძოდნენ ბოლშევიკების ანტიეროვნულ პოლიტიკას, რის გამოც ისინი გადაასახლეს შორეულ რუსეთში. საქართველოში დაბრუნებულები კი პავლე ინგოროყვასთან ერთად გარიცხეს მწერალთა კავშირიდან. ქრისტეფორე რაჭველიშვილმა გამოსცა ისტორიოგრაფიული წიგნები და ბიოგრაფიული ნარკვევი „ილია ჭავჭავაძე“.

მართალია, ბატონი ქრისტეფორე 1922 წლიდან ჩამოშორებული იყო აქტიურ პოლიტიკურ მოღვაწეობას, მაგრამ ჩეკა-ნკვდ-ს მასზე 1921 წლიდან (საქართველოს გასაბჭოების პირველივე დღიდან) გახსნილი ჰქონდა დოსიე (საქმე), სადაც მეტად საშიში რამ იყო დაფიქსირებული: 1) ქრისტეფორე რაჭველიშვილი იყო სოციალისტ-ფედერალისტური პარტიის გამგეობის წევრი; 2) ქრ. რაჭველიშვილმა 1918 წლის 26 მაისს ხელი მოაწერა საქართველოს დამოუკიდებლობის აქტს; 3) იყო საქართველოს დემოკრატიული რესპუბლიკის პარლამენტის ერთ-ერთი კომისიის თავმჯდომარის მოადგილე; 4) რაც მთავარია, ბატონი ქრისტეფორე იარაღით ხელში ებრძოდა რუსეთის XI წითელ არმიას, რომელსაც მოსკოვიდან წარმართავდა ამხ. ი. სტალინი (ჯუღაშვილი), ხოლო უშუალოდ მოუძღოდ-

ნენ ქართველი ხალხის მოღალატე შვილები – სერგო ორჯონიკიძე, ფილიპე მახარაძე, მამია ორახელაშვილი, შალვა ელიავა, ბუღუ მდივანი და სხვები.

ამ საშიში პუნქტებიდან ერთ-ერთიც კი საკმარისი იყო დასაპატიმრებლად და დასახვრეტად. 1937 წლის 13 აგვისტოს ქრისტეფორე რაჭველიშვილი დააპატიმრეს ლავრენტი ბერიას, ნკვდ-ს სახალხო კომისრის ს. გოგლიძის და საგამომძიებლო სამმართველოს უფროსის ბოგდან (ბახნო) ქობულაშვილის ხელმოწერილი ორდერით. ის დიდხანს უძღვებდა სადისტი გამომძიებლების სავიციოს, ხაზანის, კრიმიანის და დავლიანიძის სასტიკ დაკითხვებს – არავინ არ გაუცია და სტოიკურად იტანდა ჯოჯოხეთურ წამებას. ვერაგმა ჩეკისტმა – გამომძიებლებმა მას უთხრეს – თქვენ ტყუილად აფარებთ ხელს თქვენს ამხანაგებს – ერთმა მათგანმა (ქრისტეფორეს ახლო მეგობარმა) თქვენ დაგასახელათ დივერსიური-ტერორისტული ორგანიზაციის ხელმძღვანელადო. ეს ცილისწამებაა – ჩემი ახლო მეგობარი ასეთ ცილისწამებას არ იზამდაო – პირზე დამაყენეთო! მართლაცდა სასტიკად ნაწამებმა მეგობარმა (რომლის სახელს და გვარს შეგნებულად არ ვასახელებთ), რომელიც გონებაშერყეული იყო ცემისგან. გასისხლიანებული, შეურაცხადი პატიმარი ჩეკისტების ბრალდებაზე მექანიკურად კვერს უკრავდა. მან კვერი დაუკრა ჩეკისტების ბრალდებაზე – რომ ქრისტეფორე რაჭველიშვილი ნამდვილად ხელმძღვანელობდა ანტიბოლშევიკურ დივერსიულ ტერორისტულ ორგანიზაციას. ამის გაგონებაზე, ქრისტეფორემ ჯალათ გამომძიებლებს სთხოვა დაკითხვის ოქმის ჯერ კიდევ შეუვსებელი ფურცელი და წინასწარ მოუწერა ხელი. გაკვირვებული ჩეკისტები სიხარულს ვერ მალავდნენ. იმავე დღეს ე.წ.ტროიკამ მას სიკვდილის განაჩენი გამოუტანა. ქრისტეფორე დინჯად დაბრუნდა თავის საკანში, თავისი ტანსაცმელი – ქუდი, ხალათი, ჩექმები, დარჩენილი შაქარი და ორცხოვნილაც პატიმრებს უწილადა და მადიანად შეექცა „ბაღანდას“ - მე დღეს დამით დამხვრეტენ, აბა კარგად იყავით. გაკვირვებული პატიმრები ენაჩავარდნილი შეჰყურებდნენ კაფანდარა ქრისტეფორეს, რომელმაც მოამთავრა „ტრაპეზი“ და უშიშრად, სიამაყის გრძნობით გაჰყვა ჩეკისტებს დასახვრეტ ადგილზე. პატიმრებს ხვრეტდნენ სოღანლულში, თბილისი-რუსთავის გზის მე-18 კილომეტრზე, მარცხნივ. ამ ადგილს ახერბაიჯანელმა მწყემსებმა უწოდეს ადამ გილან (ადამიანის სასაკლაო). აქ დახვრეტილია 10 ათასზე მეტი პოლიტპატიმარი 1937-38 წლებში. ამ სადამსჯელო აქციას ხელმძღვანელობდა ობერჯალათი ზახარი შაშურკინი, რომელიც საკონტროლო გასროლით ბოლოს უღებდა პოლიტპატიმრებს...

15 წლის ბაადური დედასთან ერთად უძძიმეს მდგომარეობაში ჩავარდა. მათ ხალხის მტრის ოჯახის საზარელი მეტსახელი შეარქვეს. ყველა გაურბოდა მათთან შეხვედრას, თვით ახლო ნათესავეები, მეგობრები და სხვა. ერთადერთი, ვინც არ შეუშინდა ამას, ეს იყო ქრისტეფორეს უერთგულესი მეგობარი კონსტანტინე გამსახურდია. ის მატერი-ალურად და მორალურად მხარში ედგა მეგობრის დაქცეულ ოჯახს. გადაატანინა საშინელი დამცირების და სიდატაკის წლები – 1956 წელს მისი ძალისხმევით მოხერხდა ქრისტეფორე რაჭველიშვილის რეაბილიტაცია. კ. გამსახურდიამ ბრძოლით შეძლო ოჯახისთვის ჩამორთმეული 4 ოთახიანი ბინის დაბრუნება.

ამ პერიოდში „ხალხის მოღალატის“ შვილს, ბაადურ რაჭველიშვილს, მძიმე ცხოვრება ჰქონდა – გარიცხეს პიონერთა რიგებიდან, არ მიიღეს კომკავშირში, რის გამოც დიდად არ უდარდია. 1939 წელს იგი შევიდა სახელმწიფო უნივერსიტეტის ისტორიის ფაკულტეტზე; 1940 წელს კი ბატონმა ბაადურმა სწავლა გააგრძელა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის სამკურნალო ფაკულტეტზე, სადაც ის, მომავალში მედიცინის სახელოვან წარმომადგენლებთან – ლევან ჭაჭიაშვილთან, რეზო ხოფერიასთან, შოთა გამყრელიძესთან, გამოჩენილი ქართველი ენათმეცნიერის, კორნელი კეკელიძის ღირსეულ თანამოსახელესთან, რესპუბლიკის დამსახურებულ ექიმთან – კორნელი კეკელიძესთან, ვახტანგ ხუციძესთან, კონსტანტინე მაღიჩთან და სხვებთან ერთად სწავლობდა. 1944 წელს ბაადურ რაჭველიშვილმა წარჩინებით დაამთავრა ინსტიტუტი და განაწილებით დაიწყო მუშაობა ხულოს რაიონის მიერუებული სოფლის საექიმო პუნქტის გამგედ, სადაც უხდებოდა მრავაპროფილური მუშაობა – იყო თერაპევტი, ქირურგი, პედიატრიც, მეანი... მისი საექიმო უბანი მოიცავდა 14 მაღალმთიან სოფელს. გარდა ამისა, აკადემიკოს სიმონ ჯანაშიას წარდგინებით, იგი ჩაირიცხა ისტორიის ინსტიტუტის მედიცინის ისტორიის განყოფილების ასპირანტურაში.

1950-60 წლებში იყო რესპუბლიკური საავადმყოფოს თერაპიული განყოფილების ორდინატორი და ენდოსკოპიური კაბინეტის გამგე. მოსკოვის კლინიკებში აითვისა კუჭის ენდოსკოპია შიდლერის მეტალის ხისტი აპარატით, რომლის გაკეთებაც ძალიან ძნელი იყო როგორც ექიმისთვის, ისე ავადმყოფისთვის. ასევე, აითვისა ბრონქოსკოპიის მეთოდი, რამაც მას დიდი სახელი მოუტანა. ერთხელ მასთან მიიყვანეს მძიმე ავადმყოფი ფილტვის კიბოს საეჭვო დიაგნოზით. ბატონმა ბაადურმა პაციენტს ბრონქოსკოპიით ამოუღო ჩირქი და კიბოს დიაგნოზი შეცვალა ფილტვის აბსცესის დიაგნოზით. სასიკვდილოდ განწირული ქალი სიკვდილს გადაურჩა.

მისი სახელი, როგორც ბრწყინვალე სახალხო მკურნალისა, ცნობილი გახდა მთელ საქართველოში, არაერთი ადამიანი, სწორი და დროული მკურნალობით, სიკვდილისგან იხსნა.

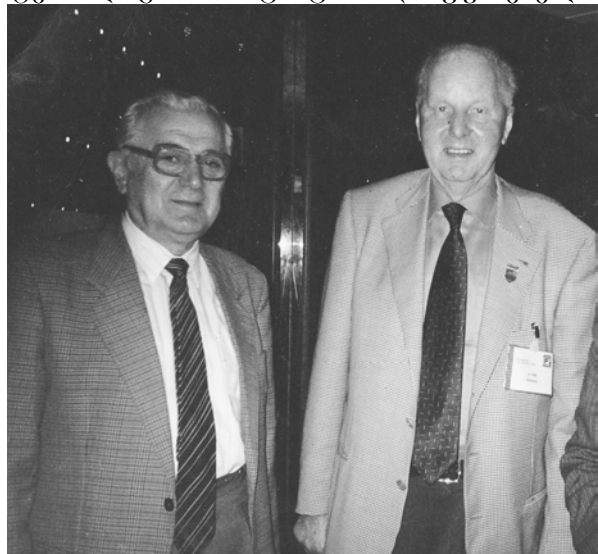
1957 წელს ბაადურ რაჭველიშვილი დაქორწინდა ექიმ ლამარა კანდელაკზე და შეეძინა ორი შვილი – ნინო და ნათია. ახალდაქორწინებულებს კოლხურ კოშკში უმასპინძლა და დალოცა კონსტანტინე გამსახურდიამ.

1957 წელს ბაადურ რაჭველიშვილი იცავს საკანდიდატო დისერტაციას თემაზე – „შინაგანი მედიცინის საკითხები ძველ ქართულ ლიტერატურულ ძეგლებში“, რომელსაც დიდი შეფასება მისცა კონსტანტინე გამსახურდიამ. მისი ამაგი პროფესორმა ბაადურ რაჭველიშვილმა დიდი მწერლის ოჯახზე თავსდამტყდარი გაჭირვების უამს თანადგომით გამოხატა.

1961-1986 წლებში ბაადურ რაჭველიშვილი გადადის სამედიცინო ინსტიტუტის ჰოსპიტალური თერაპიის კათედრაზე ასისტენტის თანამდებობაზე, სადაც ხდება ჯერ დოცენტი, შემდეგ – პროფესორი. 1986 წელს ირჩევენ შინაგან სნეულებათა კათედრის გამგედ; 2007 წლიდან არის რექტორის მრჩეველთა საბჭოს წევრი. ავტორია 10 მონოგრაფიის, 160-ზე მეტი სამეცნიერო სტატიის და ისეთი მნიშვნელოვანი წიგნებისა, როგორცაა „გასტრობიოფსია კლინიკურ პრაქტიკაში“, „სასოფლო-სამეურნეო პესტიციდები და კუჭის დაზიანება“, „კუჭნაწლავის მიკროფლორა და მისი გავლენა ადამიანის ორგანიზმზე“, „ქრონის დაავადება“, „მალაბსორბციის სინდრომების დიფერენციული დიაგნოზი და მკურნალობა“ და ა.შ. მისი სადოქტორო დისერტაცია „ქრონიკული გასტრიტის სოფლის მაცხოვრებლებში“ ჩაითვალა საეტაპო ნაშრომად.

პროფესორი ბაადურ რაჭველიშვილი ბოლო წლებში მუშაობდა ნადველკენჭოვანი დაავადებების საკითხებზე ასპირანტ გელა სულაბერიძესთან ერთად. იყო ჯანდაცვის სამინისტროს მთავარი თერაპევტი, რესპუბლიკის მთავარი გასტროენტეროლოგი, შმიქელაძის სახელობის საქართველოს გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის დამფუძნებელი და უცვლელი პრეზიდენტი.

ბატონ ბაადურს, როგორც რესპუბლიკის მთავარ თერაპევტს და შემდეგ მთავარ გასტროენტეროლოგს ახლო-ურთიერთობა ჰქონდა ყოფილი საბჭოთა კავშირის და ევროპის წამყვან თერაპევტებთან და გასტროენტეროლოგებთან. გერმანული ენის ბრწყინვალე ცოდნა მას საშუალებას აძლევდა მიეღო მონაწილეობა მსოფლიო, ევროპულ თუ საკავშირო კონფერენციებსა და კონგრესებზე, გამოსულიყო შესანიშნავი მოხსენებებით და რაც მთავარია, მონაწილეობა მიეღო დისკუსიებში. ის იყო სასურველი თავმჯდომარე ამა თუ იმ სამეცნიერო კონფერენციების და კონგრესების სხდომაზე. მის დიდ ღვაწლს აღიარებდნენ თვალსაჩინო გერმანელი გასტროენტეროლოგები ლ. დემლინგი, კასპარი, ე. შტანგე, რ. ემრიხი და სხვანი. განსაკუთრებით შთამბეჭდავი აღმოჩნდა მისი გამოსვლა ფალკის საერთაშორისო



პროფესორი ბაადურ რაჭველიშვილი და დოქტორი პერბერტ ფალკი. დიდი ფარმაცევტული კონცერნის დამაარსებელი და გენერალური დირექტორი

სიმპოზიუმზე, 1998 წლის 30-31 მაისს; ასევე დიდი სახელი მოუტანა მან 1970 წელს ყოფილი საბჭოთა კავშირის გასტროენტეროლოგებს, როცა კოპენჰაგენში დიდი კლინიციის ბერილ კრონის მაღალი შეფასებაც კი დაიმსახურა.

განსაკუთრებით თბილი, ახლო ურთიერთობა ჰქონდა ბატონ ბაადურს აკადემიკოს ვლადიმერ ვასილენკოსთან (საბჭოთა კავშირში პირველი გასტროენტეროლოგიის ინსტიტუტის დამაარსებელთან, XX საუკუნის ერთ-ერთ უდიდეს კლინიციისტ-ინტერნისტთან). მათ დაახლოებას ხელი შეუწყო მათმა ტრაგიკულმა ბედმაც. ვ. ვასილენკო 1953 წლის იანვარში დააპატიმრეს შეთითხნილი ბრალდებით – თითქოსდა მან არასწორად დაუსვა დიაგნოზი ცეკას მდივანს ამხანაგ ან. ჟდანოვს - „ვერ გამოიცნო მიოკარდიუმის ინფარქტი, ავადმყოფს განგებ არასწორად უმკურნალა და მოკლა?!“ ვასილენკოსთან ერთად დააპატიმრეს 26 ცნობილი ექიმი-პროფესორი, უმეტესობა სემიტური წარმოშობის. ყველა ამათგან დახვრეტა მოელოდა, რომ არა ბელადის მოულოდნელი გარდაცვალება 1953 წლის 5 მარტს. როცა ვ. ვასილენკომ შეიტყო, რომ ბატონი ბაადურიც რეპრესირებული ოჯახიდან იყო, მას გული გადაუშალა და მოუყვა იმ წამება-ტანჯვის შესახებ, რაც მას გადახდა ლუბიანკის ცნობილ ციხეში. ციხიდან გამოსვლისას ის იწონიდა 60 კგ-ს (მანამდე 100 კგ-ზე მეტის იყო). ის ძალიან ჰგავდა ჰოლივუდის ცნობილ მსახიობს ჰენრი ფონდას, მაგრამ ციხეში ისე აწამეს, რომ ცხვირჩამტვრეული და დამახინჯებული გამოვიდა. მან გაუძლო საღისეტი გამოძიებლების (მათ შორის ავადსახსენებელი რიუმინის) ჯოჯოხეთურ დაკითხვებს, ცემას, წამებას და ხელი არ მოაწერა შეთითხნილ ბრალდებებს. ვასილენკოს გარდა, უკლებლივ ყველა ექიმიც მოაწერა ხელი ბრალდებას (ვერ გაუძლეს ფიზიკურ და მორალურ ზემოქმედებას, ტანჯვას), მათ შორის იყო ერთი პროფესორი, სტალინის პირადი ექიმი ვ.ვ. რომელსაც „მადლიერმა პაციენტმა“ დააბრალა იმპერიალისტური ქვეყნების ჯაშუშობა, აგრეთვე, ა. ჟდანოვის, შჩერბაკოვის, გ. დიმიტროვის და სხვა კომუნისტების არასწორი მკურნალობა, რასაც მოჰყვა მათი სიკვდილი. ეს ექიმი ბელადის უერთგულესი მონა იყო – აქებდა და ადიდებდა მას. რატომ გაწირა ი. სტალინმა მისი პირადი ექიმი? როგორც შემდეგ გაირკვა, მან ერთ-ერთი გასინჯვის შემდეგ სამედიცინო ბარათში ჩაწერა, რომ ი.ს. დაავადებულია ჰიპერტონიული დაავადების მძიმე ფორმით და ტვინის და კორონარული სისხლძარღვების შორს წასული ათეროსკლეროზით. ექიმის აზრით, საჭირო იყო ავადმყოფს ემკურნალა და ყოველგვარი საქმიანობა შეეწყვიტა. ეს ბელადისთვის გამოგნებული აღმოჩნდა – რას ჰქვია, რომ დაისვენოს (ანუ პენსიაზე გავიდეს) სახელმწიფოს და პარტიის პირველი პირი. ლ. ბერიამ მოახსენა სტალინს ექიმის რეკომენდაციების შესახებ, რამაც ბელადი წონასწორობიდან გამოიყვანა – დაუყოვნებლივ დააპატიმრეთ უცხოეთის დაზვერვის აგენტი ვ.ვ. „ხელბორკილები დაადეთ“. – ასეთი იყო მისი ბრძანება! აღსანიშნავია, რომ ის პროფესორი იმდენად მლიქვნელი იყო, რომ ყოველ ლექციას იწყებდა ამხ. სტალინის ქებით და ამთავრებდა ლოზუნგით – „გაუმარჯოს ამხ. სტალინს – საბჭოთა ექიმების მოამაგეს“ ან „გაუმარჯოს ამხ. სტალინს – საბჭოური კარდიოლოგიის (ან გასტროენტეროლოგიის) ორგანიზატორს და სულისჩამდგმელს“.

სტალინის გარდაცვალების შემდეგ ლ. ბერიას ბრძანებით ვასილენკო და სხვა ექიმები გაათავისუფლეს და თავიანთი კათედრაც დაუბრუნეს. პროფესორმა ვ.ვ.-მ კი გააგრძელა კლინიკის მართვა ძველებური, ავტოკრატული მეთოდებით, ოღონდ სტალინის ნაცვლად უკვე კომპარტიის ცეკას და პირადად ამხ. ნიკიტა ხრუშჩოვს აქებდა და ადიდებდა ლექციების დროს. ბატონი ბაადური მის კლინიკაშიც ყოფილა მივლინებული ახალი მეთოდების ასათვისებლად. მას არ გამოპარვია ამ დესპოტი პროფესორის უხეშობა, ყვირილი ავადმყოფების შემოვლების დროს, განსაკუთრებით ის თურმე ვერ იტანდა ავადმყოფების თავმდგმურებს და თუ შეამჩნევდა რომ მათ ხალათი არ ეცვათ, ერთ ვაი-უშველებელს დააწვედა, ლანძღავდა საშინელი ხაფი ხმით. ბატონი ბაადური იხსენებდა სულხან-საბა ორბელიანიდან ერთ არაკს, როცა ბორტოტი ადამიანი „ყოილა ვითარცა ცოფი“. ამ უხეშ პროფესორს ის ადარებდა კონსტანტინე გამსახურდიას ნოველის „ვერცხლის ბეჭდის“ ერთ პერსონაჟს, გერმანელ ფაშისტ ექიმს, პროფესორ ბორკმაიერს, რომელიც სამხედრო ტყვეებზე ექსპერიმენტებს ატარებდა. სტუდენტები დიდი ყურადღებით უსმენდნენ პროფესორის ლექციებს და საუბრებს, ბევრ მათგანს არც კი ჰქონიათ წაკითხული ეს ნაწარმოებები, მაგრამ შემდეგ საგანგებოდ კითხულობდნენ. ბატონ ბაადურს უყვარდა რუსთაველის უკვდავი აფორიზმის ციტირება: „გონიერსა მწვრთნელი

უყვარს, უგუნურსა გულსა გმირდეს“. ბატონი ბაადური ბაძავდა აკადემიკოს ვლადიმერ ვასილენკოს სამეცნიერო სხდომების წარმართვაში, სადაც ის არავის არ ლანძღავდა, კეთილმოსურნე იყო მომხსენებლების მიმართ და თითქმის ყველას დადებითად აფასებდა და ამხნევებდა. არულიად საწინააღმდეგო იყო სტალინის პირადი ექიმი ვ.ვ. რომელიც იქცეოდა დესპოტურად, დასცინოდა მომხსენებლებს, უკანასკნელი სიტყვებით ლანძღავდა და შემდეგი გამოსვლისათვის გზას უღობავდა. ბატონი ბაადური ექიმებსა და სტუდენტ-მედიკოსებს აცნობდა ამ ორი ექიმი-პროფესორის პიროვნულ თვისებებს და მოუწოდებდა მათ, არასდროს მიეხამათ უხეში, დიქტატორი ვ.ვ.-სთვის.

ბატონი ბაადური გამოჩენილი ქართველი მოღვაწე იყო. ის აქტიურად მონაწილეობდა რეპრესირებულთა საზოგადოება „მემორიალის“ მუშაობაში. იყო სამედიცინო კომისიის თავმჯდომარე. ყოველ ოთხშაბათს იღებდა ავადმყოფებს საზოგადოება „მემორიალის“ ოფისში, რომელიც გამოუყო მართვის ინსტიტუტის დირექტორმა, აკადემიკოსმა მინდია საღუქვაძემ (რომლის მშობლები 1937 წელს დახვრიტეს ჩეკ-ნკვდ-ს შეფის გოგლიძის და ბახჩო ქობულაძის ინიციატივით). ბატონი ბაადური თავის კლინიკაში, ბინაზე, ნებისმერ დროს იღებდა რეპრესირებული ოჯახის შვილებს, რა თქმა უნდა, უფასოდ. ის იყო ამ ტანჯული ადამიანების ნამდვილი შემწე და ქომაგი – მათთვის მოულოდნელად მედიკამენტებს და ურიგებდა უფასოდ. მისი გარდაცვალებით რეპრესირებულთა საზოგადოება „მემორიალის“ წევრებმა დაკარგეს მათი მზრუნველი და დიდი მოამაგე ექიმი, მეგობარი.

ბატონ ბაადურს ბევრი სიკეთე ჰქონდა თავის ხანგრძლივ ცხოვრებაში დათესილი. მან თითქმის 65 წლის მანძილზე ექიმთა მრავალი ათეული თაობა აღზარდა. ხარობდა მათი მიღწევებით. მან ასობით ახალგაზრდა ექიმს გაუკვალა გზა მეცნიერებაში, ეხმარებოდა რჩევებით და საქმით. ბევრ მათგანს დაეხმარა საკვალიფიკაციო ნაშრომების მომზადებაში და დისერტაციის დაცვაში. მასზე შეიძლება ითქვას, რომ საქართველოს თერაპევტთა არამარტო ძველი და საშუალო, არამედ ახალი თაობაც არის მისგან დავადებული – ის ხარობდა მათი მიღწევებით. სამწუხაროდ მას მედიცინის ჩინოფიციები არაერთხელ დაუმსახურებლად ატკინეს სათუთი გული. მან მეფე ლირივით არაერთხელ იგემა უმადურობა. ამის მიუხედავად ის მაინც ძვირს არ ამბობდა მათზე. ხანდაზმულობის მიუხედავად ის ლამაზად და მხნედ გამოიყურებოდა. მას გარეგნულად ხშირად ამსგავსებდნენ ცნობილ იტალიელ კინომსახიობს მარჩელო მასტროანს. მისი ბავშვობის მეგობარი, კლასიკოსი მწერალი ჭაბუა ამირეჯიბი 2010 წელს წერდა – რომ მისი მეგობარი ბაადური 90 წლის წინაღობასაც იოლად დასძლევდა და ავადმყოფების სასიხარულოდ მათ კვლავ უმკურნალებდა. 2010 წელს ბატონმა ბაადურმა გამოსცა მოგონებების წიგნი, რომელიც მნიშვნელოვანი შენაძენია არა მარტო ქართულ მედიცინაში, არამედ საერთოდ ქართულ კულტურაში. 2011 წელს კი, სიკვდილამდე რამდენიმე დღით ადრე, გამოიცა მისი წიგნი სამედიცინო დეონტოლოგიის საკითხებზე. ეს წიგნი თავისი მნიშვნელობით უნიკალური მოვლენაა არა მარტო ქართულ სინამდვილეში, არამედ მსოფლიო სამედიცინო ლიტერატურაში. აღსანიშნავია, რომ ამ ორი წიგნის დაწერა და გამოქვეყნება დაემთხვა ბატონი ბაადურის დასნეულებას უკურნებელი დაავადებით. სამწუხაროდ, ავთუგუსებიანმა სენმა „უკანასკნელ ომში“ მაინც შეძლო დიდი მკურნალის დამარცხება. პროფესორ ბაადურ რაჭველიშვილის გარდაცვალებით დამთავრდა ქართული გასტროენტეროლოგიის კლასიკური ეპოქა.

**შალვა მიქელაძის სახელობის საქართველოს
გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის გამგეობა
საზოგადოება „მემორიალის“ გამგეობა**

**აკად. ნ. ყიფშიძის სახელობის რესპუბლიკური ცენტრალური
კლინიკური საავადმყოფოს გასტროენტეროლოგიური განყოფილება**

**Professor Emeritus Baadur Rachvelishvili
(1922-2011)**

The Georgian medical community has lost the patriarch of internal medical medicine, acknowledged as a classic of Georgian gastroenterology in his lifetime merited Professor Baadur Rachvelishvili almost 60 years worked at the Department of Internal Medicine of Tbilisi State Medical University, at the Republican central Clinical Hospital, being one of the founder of the gastroenterological Department. He is the author of up to 10 monographs and manuals in gastroenterology.

His death mentioned the end of the classical periods of Georgian gastroenterology.

**წმიდა ლუკა აღმსარებელი –
„უცნობი ქირურგი“ ვ. ვოინო-იასენეცკი**

*ხ. პაჭკორია, ს. ქემოკლიძე, ე. ადამია, ს. ლალიაშვილი,
ლ. ძნელაძე, მ. ელაშვილი*

*თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ცენტრალური კლინიკა,
თსსუ №2 ქირურგიული კლინიკა*

ედგენება რესპუბლიკური ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფოს ჩირქოვანი ქირურგიის განყოფილების უცვლელ გამგეს 1974 წლიდან 2008 წლამდე, ცნობილ ქირურგს, ნოდარ თურმანიძეს, დაბადებიდან 80 წლის აღსანიშნავად.



ნახევარი საუკუნის უკან, 1961 წლის 11 ივნისს, გარდაიცვალა სიმფეროპოლის და ყირიმის არქიეპისკოპოსი ლუკა (ვ. ვოინო-იასენეცკი). 1995 წლის 27 ნოემბერს უკრაინის მართლმადიდებელი ეკლესიის სინოდმა არქიეპისკოპოსი ლუკა აღგილობრივ წმინდანთა დასში შერაცხა ღირსი აღმსარებლის სახელით. 2000 წელს რუსეთის მართლმადიდებელი ეკლესიის არქიერთა დასმა ის წმინდანად შერაცხა და მისი სახელი შეიტანა რუსეთის ახალმოწამეთა და აღმსარებელთა დასში. ვ. ვოინო-იასენეცკი სიცოცხლეშივე აღიარეს ჩირქოვანი ქირურგიის პატრიარქად და ზოგადი ქირურგიის კლასიკოსად.

ვ. ვოინო-იასენეცკი დაიბადა 1877 წლის 27 აპრილს, ქერჩში, პროვიზორის ოჯახში. ვალენტინის მართლმადიდებლობაზე მოქცევას ხელი შეუწყო გიმნაზიის დირექტორის ნაჩუქარმა სახარებამ. მასზე დიდი შთაბეჭდილება მოუხდენია იესო ქრისტეს სიტყვებს: “სამკალი ფრიად არს, ხოლო მუშაკნი მცირედ. ევედრენით უკვე უფალსა სამკალისასა, რაითა მოავლინნეს მუშაკნი სამკალსა თვისსა“. (ლუკა 10,2).

ნი სამკალსა თვისსა“. (ლუკა 10,2).

1898 წელს ვ. ვოინო-იასენეცკი შევიდა კიევის წმინდა ვლადიმირის სახელობის უნივერსიტეტის სამედიცინო ფაკულტეტზე, რომელიც 1903 წელს წარჩინებით დაამთავრა. აღსანიშნავია, რომ სტუდენტი მედიკოსი გაიტაცა ანატომიამ და შემდეგ თვითონონით აღნიშავდა: ვერშემდგარი მხატვრიდან ანატომიის და ქირურგიის მხატვარი გაფხდო. მისი ოცნება იყო სოფლის საავადმყოფოში ქირურგად ემუშავა და გაჭირვებულ ხალხს დახმარებოდა.

1904 წელს დაიწყო რუსეთ-იაპონიის ომი და ვ. ვოინო-იასენეცკი მოხალისედ წავიდა შორეულ აღმოსავლეთში, ჩიტაში. 27 წლის ექიმს სამხედრო ჰოსპიტალის მთავარ ქირურგობას ანდობენ. აქ მან თავი გამოიჩინა როგორც ბრწყინვალე ტექნიკის მქონე ქირურგმა – აკეთებდა სხვადასხვა ტიპის ურთულეს ოპერაციებს. აქვე, ჩიტაში, დაქორწინდა მოწყალეების დაზე, რომლისგანაც 3 ვაჟი და 1 გოგონა შეეძინა. 1905 წელს, რუსეთ-იაპონიის ომის დასრულების შემდეგ, ვ. ვოინო-იასენეცკი გადაიყვანეს კურსკის გუბერნიის ფატევის მაზრის სოფელ ზემო ლებაჟეში. როგორც იქნა, აღსრულდა მისი ოცნება – ემუშავა სოფლის საერო საავადმყოფოში. მან მოკლე დროში ისეთი სახელი მოიხვეჭა მოსახლეობაში, რომ მასთან უკვე კურსკიდან და სხვა გუბერნიებიდან მოდიოდნენ სხვადასხვა სნეულებით დატანჯული ავადმყოფები.

სოფლის საავადმყოფოში მუშაობის დროს ვ. ვოინო-იასენეცკი შეეჯახა ერთ პრობლემას: ზოგადი ნარკოზი მაშინ პრიმიტიული იყო, გართულებებიც ბევრი ჰქონდა, გაუტკივარებასაც კარგად ვერ უზრუნველყოფდა. მან მეტი ყურადღება დაუთმო ადგილობრივი ანესთეზიის საკითხის შესწავლას: გაეცნო ცნობილი გერმანელი ქირურგის ჰერმან ბრაუნის წიგნს „ადგილობრივი ანესთეზია“. ტოპოგრაფიული ანატომიის უბადლო ცოდნამ საშუალება მისცა ორიგინალური მეთოდით მოეხდინა კისრის ნერვების ფესვების ინფილტრაცია ეთილის სპირტით, რაც იძლეოდა სრულფასოვანი რეგიონული ანესთეზიის მიღწევის საშუალებას, რაც უმტკივნეულო და წარმატებული ოპერაციის საწინდარი იყო. სოფლის ახალგაზრდა ქირურგის ვ. ვოინო-იასენეცკის მეთოდით კისრის ნერვების ფესვების ინფილტრაცია ბევრად უფრო ეფექტური აღმოჩნდა, ვიდრე მსოფლიოში სახელგანთქმულმა გერმანელმა ქირურგმა ჰერმან ბრაუნმა საკუთარი მეთოდით შეძლო.

1915 წელს უკვე ვლადიმირის გუბერნიის სოფელ პერესლაფ-ზალესკის საავადმყოფოს ქირურგმა ვ. ვოინო-იასენეცკიმ გამოაქვეყნა მონოგრაფია „რეგიონული ანესთეზია“. აღნიშნული ნაშრომის გამო ვარშავის უნივერსიტეტმა პროფესორ ხონაძის პრემია მიანიჭა. 1916 წელს ამ მონოგრაფიისთვის მას მოსკოვში დაუცველად მიენიჭა მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორის ხარისხი. წიგნის რეცენზენტმა, ცნობილმა მოსკოველმა ქირურგმა მარტინოვმა მაღალი შეფასება მისცა ამ ნაშრომს – „ჩვენ მივეჩვიეთ, რომ სადოქტორო დისერტაციები ჩვენთან იწერება კარიერის მიზნით, ხოლო რეალურად მათი სამეცნიერო და პრაქტიკული ღირებულება უმნიშვნელოა. რაც შეეხება ვ. ვოინო-იასენეცკის წიგნს – „რეგიონული ანესთეზია“ – არის გამონაკლისი, მე მას ძალიან მაღალი შეფასება მივეცი“.

ამის შემდეგ ვ. ვოინო-იასენეცკი დაუბრუნდა სოფლის საავადმყოფოს, ამჯერად სარატოვის გუბერნიის სოფელ რომანოვკაში, შემდეგ ისევ – პერესლაფ-ზალესკიში. დამდეგი 1917 წელი ვ. ვოინო-იასენეცკისათვის, ისე, როგორც რუსეთის მოსახლეობის უმრავლესობისათვის, ტრაგიკული აღმოჩნდა. მას გარდაეცვლა მეუღლე ტუბერკულოზისგან. ამას დართო ბოლშევიკების მოსვლა ხელისუფლების სათავეში, რომლებმაც დევნა დაუწყეს ქირურგ ვ. ვოინო-იასენეცკის, რადგან ის არ იზიარებდა კომუნისტების პროგრამას. მას, როგორც მართლმადიდებელს, ბოლშევიკები ცერად უყურებდნენ და მისი დასჯის საბაბს ეძებდნენ. მაღე მათ ეს საბაბიც ხელში ჩაუვარდათ – უზნეო სანიტარმა საავადმყოფოს მთავარი ექიმი ვ. ვოინო-იასენეცკი დააბეზდა „ჩეკაში“ და დააბრალა ანტიბოლშევიკური ტერორისტული ორგანიზაციის ხელმძღვანელობა. ჩეკისტებმა მთავარი ქირურგი და მისი თანაშემწე პირდაპირ საოპერაციო ოთახიდან წაიყვანეს რკინიგზის სახელოსნოში, სადაც ე.წ. „ტროიკები“ (სამეუღლები) ოპერატიულად (3 წუთში) წყვეტდნენ პატიმრების ბედს – აბსოლუტური უმრავლესობა გაჰყავდათ ეზოში და ხვრეტდნენ. დვთის განგებით, „ტროიკის“ ერთ-ერთი წევრი, ტაშკენტის ცნობილი ბოლშევიკი, ვ. ვოინო-იასენეცკის ყოფილი პაციენტი აღმოჩნდა. მან შეუძლებელი შეძლო

– სასიკვდილოდ განწირული ქირურგი და მისი თანაშემწე გაათავისუფლა და საავადმყოფოში უვნებლად დააბრუნეს, სადაც მათ შეწყვეტილი ოპერაცია გააგრძელეს.

მეუღლის გარდაცვალების შემდეგ გულდამძიმებული ქირურგი ცდილობდა ეკლესიაში ეპოვა შვება. 1920 წელს ის დაესწრო ტაშკენტის მართლმადიდებლური ეკლესიის ეპარქიის კრებას, სადაც სიტყვითაც გამოვიდა. ეპისკოპოსმა ინოკენტიმ ქირურგს აღფრთოვანებით უთხრა: ექიმო, თქვენ მღვდელი უნდა გახდეთ. ვ. ვოინო-იასენეცკიმ ეპისკოპოს ინოკენტის ნათქვამი მიიღო, როგორც ღვთის ბრძანება და მიუგო: კარგი, მეუფეო, ვიქნები მღვდელი, თუკი უფალს ასე სურს. მისი ღვთისმსახურად ხელდასმაც სწრაფად გადაწყდა – ჯერ აკურთხეს მღვდლად, შემდეგ – ეპისკოპოსად. ვ. ვოინო-იასენეცკის სახელი არა მარტო მრევლში, არამედ ტაშკენტის საზოგადოებაში და სამედიცინო წრეებში გახდა ცნობილი. ის იყო ტაშკენტის უნივერსიტეტის გახსნის ერთ-ერთი ინიციატორი, დანიშნეს ტოპოგრაფიული ანატომიის და ოპერაციული ქირურგიის კათედრის გამგედ. ასევე, იყო ტაშკენტის საავადმყოფოს მთავარი ექიმიც. მეუფე ვალენტინის ქადაგების მოსმენის მსურველებს ტადარი ვერ იტევდა. მას უწოდეს მოციქულის და მახარობლის – ლუკას – სახელი, რომელიც იყო ექიმი და ხატმწერი. ეპისკოპოსად არჩევიდან ერთ კვირაში მეუფე ლუკა დააპატიმრეს და მოსკოვში, ბუტირკის ციხეში, მოათავსეს. იქ დაკითხვაზე მაღალჩინოსანმა ჩეკისტმა, პეტერსმა, ასეთი ცინიკური შეკითხვა დაუსვა ეპისკოპოს ლუკას: აი, თქვენ ცნობილი ქირურგი ხართ, ათასობით ოპერაცია გაგიკეთებიათ, გულახდილად მითხარით, ადამიანის სული თუ გინახავთ ოპერაციის დროს? მეუფემ ღირსეული პასუხი გასცა: ადამიანის სული არ მინახავს, არც სინდისი, მაგრამ ის ხომ არსებობს! (აღსანიშნავია, მრავალ პუბლიკაციაში ცინიკური შეკითხვების ავტორად გამოჰყავთ ი. სტალინი, რაც სიმართლეს არ შეესაბამება. ვ. ვოინო-იასენეცკი თავის ავტობიოგრაფიაში წერს, რომ მას ასეთი შეკითხვა ჩეკას მაღალჩინოსანმა, პეტერსმა, დაუსვა, სტალინს კი ის საერთოდ არ შეხვედრია!).

ბუტირკის ციხიდან ეპისკოპოსი ლუკა ეტაპით, ციმბირში, ენისეისკიში, გადაასახლეს, აქედან კიდევ უფრო შორს – ანგარაში, ხოლო შემდეგ – კიდევ უფრო ჩრდილოეთით, ტურუხანსკში, სადაც 40 გრადუსზე ნაკლები ყინვა არ იყო. სხვათაშორის აქ გადასახლებაში იმყოფებოდა სემინარიელი ბოლშევიკი სოსო ჯუღაშვილიც. ტურუხანსკის პატარა საავადმყოფოებში ვ. ვოინო-იასენეცკი აკეთებდა რთულ ოპერაციებს, მანმადე ის ლოცულობდა, ავადმყოფს სხეულზე იოდის ჯვარს სახავდა და ამის შემდეგ იწყებდა ოპერაციას. 1921 წელს დაბრუნდა ტაშკენტში, სადაც აუკრძალეს ოპერაციების გაკეთება, ეპისკოპოსობიდანაც გადააყენეს. ნება დართეს მხოლოდ ბინაში მიეღო ავადმყოფები. მეუფე არ შეეპუა ხელისუფლებას და გააგრძელა ეკლესიებში ღვთისმსახურება. ამან ჩეკისტების განრისხება გამოიწვია – 1930 წელს, შეთითხნილი ბრალდებით, კვლავ დააპატიმრეს და ჩასვეს ტაშკენტის ციხეში. ერთი წლის შემდეგ გადაასახლეს ჩრდილოეთში, არხანგელსკში, სადაც აგრძელებდა საექიმო მოღვაწეობას. მალე მას ეს უფლებაც ჩამოართვეს. შემდეგ მუშაობა გააგრძელა წიგნზე „ჩირქოვანი ქირურგიის ნარკვევები“, რომელიც 1934 წელს გამოიცა და მაშინვე ბიბლიოგრაფიულ იშვიათობად იქცა. 1935 წელს იგი ბრუნდება ტაშკენტში, სადაც სასწრაფო დახმარების ინსტიტუტში ნიშნავენ ქირურგიული განყოფილების გამგედ, ხოლო დახელოვნების ინსტიტუტში ტოპოგრაფიული ანატომიისა და ოპერაციული ქირურგიის კათედრის გამგეპროფესორად. საბჭოთა კავშირში პირველად, ტაშკენტის ერთ-ერთი საავადმყოფოს ბაზაზე, მან გახსნა ჩირქოვანი ქირურგიის განყოფილება. თითქოსდა ყველა განსაცდელმა ჩაიარა, მაგრამ 1937 წლის რეპრესიებს მაინც ვერ გადაურჩა: ისევ ტაშკენტის ციხე, დაუსრულებელი დაკითხვები, ცემა და ტანჯვა-წამება. შემდეგ გადასახლება კრასნოიარსკში – საექიმო და სასულიერო საქმიანობის აკრძალვით. მოუსწრო დიდმა სამამულო ომმა. მან თხოვნით მიმართა ადგილობრივ ბოლშევიკურ ხელისუფლებას – გამოეყენებინათ მისი ქირურგიული გამოცდილება, რაზეც თანხმობა მიიღო და კრასნოიარსკის საევაკუაციო ჰოსპიტალში მთავარ ქირურგად დაიწყო მუშაობა. უძძიმეს ავადმყოფებს მკურნალობდა წარმატებით – არცერთ ჰოსპიტალში არ ჰქონიათ ასეთი კარგი შედეგები, რის გამოც იგი დაჯილდოვდა მედლებით და სიგელებით.

მიტროპოლიტმა სერგიმ ეპისკოპოსი ლუკა არქიეპისკოპოსის ხარისხში აიყვანა და კრასნოიარსკის საკათედრო ტაძრის ეპარქია ჩააბარა. მაშინდელი ხელისუფლების მიერ მისი დევნა კვლავ გრძელდებოდა. ლუკა განაგრძობდა მუშაობას წიგნზე, რომე-

ლიც 1944 წელს გამოსცა – „სახსრების მოგვიანებითი რეზექცია ცეცხლნასროლი და ინფიცირებული ჭრილობების დროს“. 1946 წელს კი ახალი რედაქციით გამოსცა „ჩირქოვანი ქირურგიის ნარკვევები“ (ამ ორი წიგნისთვის მას 1946 წელს მიანიჭეს I ხარისხის სტალინური პრემია). მანამდე კი საბჭოთა კავშირის სამედიცინო აკადემიის პრეზიდენტმა მსოფლიოში განთქმულმა ქირურგმა ნიკოლაი ბურდენკომ მას შესთავაზა ასეთი გარიგება: თუ ის უარს იტყვის ანაფორის ტარებაზე და ჯვარსაც მოიხსნის, მაშინ მას აირჩევენ აკადემიის ნამდვილ წევრად, რაც მეტად საპატიო იყო. არქივისკოპოსმა ლუკამ კატეგორიულად უარყო ასეთი ემპაქისეული გარიგება. 1944 წლიდან არქივისკოპოსი ლუკა უკვე ტამბოვის ევაკო-ჰოსპიტალში აგრძელებს მუშაობას: ისევ 8-9 საათი ფეხზე დგომა და უმძიმესი ოპერაციების გაკეთება... ამას მოჰყვა უკიდურესი გადაღლა და მძიმე ნევროზი, მაგრამ, როგორც კი მან ტამბოვის ტაძარში ღვთისმსახურება და ქადაგება დაიწყო, ყველაფერმა გაუარა. ტამბოვის მოსახლეობამ არქივისკოპოსი ლუკა ძალიან შეიყვარა: მისი სახელი დაარქვეს ქალაქის II საავადმყოფოს, აქვე, ეზოში მისი ძეგლი დადგეს, ხოლო შენობაში მისი სახელობის მუზეუმი განათავსეს. 1944-47 წლებში არქივისკოპოსი ლუკა მუშაობდა წიგნზე „სული, სამშენველი და სხეული“. ამ ნაშრომში მან გულს მიაკუთვნა არა მარტო სისხლის მიმოქცევის ცენტრალური ორგანოს, არამედ გრძნობათა უმნიშვნელოვანესი ორგანოს ფუნქციაც და ეს არგუმენტი მან წმინდა წერილით გაამყარა.

1946 წელს, რუსეთის პატრიარქის ბრძანებით, არქივისკოპოსი ლუკა გადაიყვანეს ყირიმის ეპარქიაში, სადაც 70 წელს მიღწეული მღვდელმთავარი, მიუხედავად მთავრობის წინააღმდეგობისა, მაინც ახერხებდა ღვთისმსახურებას. მას წარმოუთქვამს 1150 ქადაგება, აქედან ჩაწერილია 750, რაც 12 დიდ ტომს შეადგენს.

მისი ქადაგებები იმ დროისათვის ძალიან თამამი და არქივისკოპოსის დასაპატიმრებლად საკმარისი იყო. ამის მიუხედავად სტალინმა დაინდო მღვდელმთავარი, არ დააპატიმრა და არც დახვრიტა, თუმცა ასეთი კომპრომატი საკმარისი იყო დაპატიმრების ორდერის გამოსაწერად და დასახვრეტად.

ჩვენი აზრით, ამის ახსნა შეიძლება ი. სტალინის როგორც პოლიტიკოსის პრაგმატიზმით და არა სენტიმენტალობით. მას კარგად ესმოდა არქივისკოპოს ლუკას დიდი ზნეობრივი ავტორიტეტი მრევლში, და საერთოდ – ყირიმის საზოგადოებაში. როცა სტალინური პრემია (I ხარისხის) მიანიჭა არქივისკოპოს ლუკას ქირურგიაში დიდი დამსახურებისთვის, ამით სტალინმა მსოფლიოს აჩვენა, რომ საბჭოთა კავშირში მღვდელმსახურებს არ დევნიან, სახელმწიფო კი ტოლერანტულია მორწმუნე ადამიანების მიმართ. შესაძლოა, როდესაც სტალინს დაუდეს დოსიე არქივისკოპოს ლუკას შესახებ, სადაც ეწერა მისი გადასახლება ტურუხანსკში, სადაც, კოლიმაზე პატიმრების ცნობილი სიმღერისა არ იყოს: “წელიწადის თორმეტი თვე ზამთარია, დანარჩენი – ზაფხული“, ალბათ, სემინარიელ სოსოს გაახსენდა თავისი ტანჯვა ტურუხანსკში, დაინდო არქივისკოპოსი ლუკა და დააჯილდოვა I ხარისხის სახელმწიფო სტალინური პრემიით, 200 ათასი მანეთით, რაც იმ დროისთვის დიდი თანხა იყო. არქივისკოპოსმა ეს თანხა სრულად გადასცა ომისგან დაობლებულ ბავშვებს, რამაც მრევლში მისი ავტორიტეტი კიდევ უფრო აამაღლა.

ამ პერიოდისთვის არქივისკოპოსი ლუკა დაბრმავდა, თუმცა მაინც მკურნალობდა ავადმყოფებს არაოპერაციულ გზაით, შთაგონებით და ლოცვით, საუკეთესო შედეგებით, აღასრულებდა წირვა-ლოცვას, ქადაგებდა საკათედრო ტაძარში. გარდაიცვალა 1961 წლის 11 ივნისს. სიმფეროპოლის საზოგადოებამ დიდი პატივი მიაგო არქივისკოპოს ლუკას – მსოფლიო ქირურგიის მარადიულ მნათობს.

ქართული მართლმადიდებლური სამოციქულო ეკლესია და სამედიცინო საზოგადოება კარგად იცნობს წმინდა ლუკას და პატივს მიაგებს მის სახელს. ქართველი ქირურგები, პროფესორები: გრიგოლ მუხაძე, ნიკოლოზ კახიანი, ალექსანდრე მაჭავარიანი, ეგნატე ფიფია, მიხეილ ჩაჩავა, კონსტანტინე ერისთავი და სხვები პირადად იცნობდნენ ვ. ვოინო-იასენეცკის და განსაკუთრებულად აფასებდნენ მის დიდ ღვაწლს მე-20 საუკუნის მსოფლიო ქირურგიის განვითარებაში.

1973 წელს რესპუბლიკური ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფოს ბაზაზე აკადემიკოს მემედ კომახიძის თაოსნობით პირველად დაარსდა ჩირქოვანი ქირურგიის განყოფილება, რომელსაც 2008 წლამდე უცვლელად ხელმძღვანელობდა შესანიშნავი ქი-

რურგი ნოდარ თურმანიძე. აქ მუშაობდნენ მაღალი კვალიფიკაციის ქირურგები – პროფესორები ნ. დოლიძე, გ. გვასალია, აგრეთვე, ა. ცაგურიშვილი, დათო ქორიძე, გ. ელაშვილი, ა. გუგულაშვილი, ს. ლალიაშვილი. სამწუხაროდ, ჩირქოვანი ქირურგიის განყოფილება დაიხურა და მისი სპეციალისტები მუშაობს აგრძელებენ თსსუ ცენტრალური კლინიკის ქირურგიულ დეპარტამენტში.

მკითხველს შევახსენებთ, რომ 2006 წელს რუსთავის ეპარქიის წმიდა ცამეტი ასურელი მამის სამლოცველოს გამომცემლობა „გორგასალმა“ გამოსცა პროტოდიაკონ ვასილი მარუშჩაკის წიგნი „ცხოვრება წმიდა აღმსარებლისა, სიმფეროპოლის და ყირიმის მთავარეპისკოპოსის ლუკასი (ვ. ვოინო-იასენეცკისა)“. აღსანიშნავია, რომ 2009 წელს, ზუგდიდის რესპუბლიკურ საავადმყოფოს, გენერალური დირექტორის, ცნობილი ქირურგის, ბ-ნი როლანდ ახალაიას ინიციატივით, ეწოდა წმიდა ლუკას სახელი.

მართალია, წმიდა ლუკამდე მედიცინის და რელიგიის ისტორიაში ცნობილი იყვნენ მისი წინამორბედები – წმიდა დიდმოწამე და მკურნალი პანტელეიმონი, წმიდა უვერცხლო და სასწაულმოქმედი კოზმა და დამიანე, წმიდა ბასილი კესარიელი (კაბადოკიელი), წმიდა გირგოლ ხანძთელი, წმიდა უვერცხლო მკურნალი ილარიონ ქართველი – მაგრამ წმიდა ლუკა მაინც უნიკალური მოვლენაა კაცობრიობის ისტორიაში. მას ცხოვრება და მოღვაწეობა მოუხდა ათეისტურ, ბოლშევიკურ სახელმწიფოში, როცა ეკლესიის დევნა სახელმწიფო პოლიტიკის რანგში იყო აყვანილი. წმიდა ლუკამ შეძლო ღირსეულად დაპირისპირებოდა ბოლშევიკურ რეჟიმს, ურწმუნო საზოგადოებას და დაებრუნებინა ხალხისთვის რწმენა, სიყვარული, იმედი, ღვთისმოსაობა.

Archibishop St Luka – “Unknown surgeon V. Voino-Iasenerski” (1856-1961)

***Kh. Pachkoria, S. Kemoklidze, E. Adamia, S. Laliashvili, L. Dzenaldze, G. Elashvili
Tbilisi state Medical university central clinic***

Proffesor V. Voino-Iasnetski, one of the founder of pus surgery in the world, classic of general surgery, died half a century ago. He traversed a heavy path of life. After his great achievements in the career of medicine, he was subjected to reпрison many times by the Bolshevik regime. He was in prisons and in evacuate. He wrote a clinical textbook “Essays on Ryo-Surgery” that was issued 6 times. In 1946 he was awarded the Stalin Prize First Class. In 1918 he took the monastic vows becoming a priest, bishop, archbishop. Because of this he was often persecuted by the Bolshevik authorities. He gave up religions activity, which he combined with the heavy work of a surgeon. The last 15 years of his life he was blind, jet he recivied patients curing them with prayers. He was thought lightly by his congregation and the medical society.

თბილისის ნოდარ ყიფშიძის სახელობის კლინიკური და ექსპერიმენტული თერაპიის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტს დაარსებიდან საიუბილეო 50 წელი შეუსრულდა

“მრავალნი არიან ჩინებულ და მცირედი რჩეულნი“
მათე

1961 წელს ამერიკიდან ახლად დაბრუნებულმა ახალგაზრდა ექიმმა და მეცნიერმა, პროფესორმა ნოდარ ყიფშიძემ საფუძველი ჩაუყარა თბილისში კლინიკური და ექსპერიმენტული თერაპიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის დაარსებას, რომელიც დღეს ბატონ ნოდარის სახელს ატარებს და თავისი არსებობის საიუბილეო 50 წელს ითვლის.

თერაპიის ინსტიტუტის დირექტორი დაარსების დღიდან დღემდე უცვლელად არის პროფესორი ნოდარ ყიფშიძე, რაც იმით აიხსნება, რომ ინსტიტუტის ყველა წარმატება და წინსვლა სწორედ ბატონ ნოდარის სახელთან და მის მაღალ ავტორიტეტთან არის დაკავშირებული.

აკადემიკოსი ნოდარ ყიფშიძე დაიბადა 1923 წლის 12 ოქტომბერს, გამოჩენილი ქართველი კლინიციისტი და მეცნიერი, აკადემიკოს ნიკოლოზ ყიფშიძის ოჯახში.

ბატონ ნოდარს სამეცნიერო მეცნიერებისა და პრაქტიკის სფეროში მოპოვებული ყველაზე მაღალი რაგნის წოდებები, ჯილდოები, მედლები და სიგელები აქვს მინიჭებული, იმდენი რაც არ ჰქონია მოპოვებული საქართველოში მოღვაწე არც ერთ სხვა მედიკოსს.

კერძოდ, აკადემიკოსი ნოდარ ყიფშიძე არის საბჭოთა კავშირის და საქართველოს სახელმწიფო პრემიების ორგზის ლაურეატი (1981, 1988 წ.წ.). 1986 წელს მას მიენიჭა აკადემიკოს ა. მისანიკოვის სახელობის პრემია. 2003 წელს კი დაჯილდოვდა აკადემიკოს ე. ჩაზოვის ოქროს მედლით.

იგი არჩეულია საქართველოს და რუსეთის სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიების, ამერიკის შეერთებული შტატების, შვედეთის, ინგლისის და გერმანიის ინტერნისტთა და კარდიოლოგთა სამეცნიერო საზოგადოებების და აკადემიების საპატიო წევრად, რუსული ჟურნალების „კარდიოლოგიის“ და „თერაპიული არქივის“, აშშ და ევროპული გამოცემების „Circulation“, „Heart“, „International Medical Research“, „Technology and Age“, „საქართველოს მაცნეს“ და სხვა ქართული ჟურნალების სარედაქციო კოლეგიის წევრად.

1980 წლიდან დღემდე ბატონი ნოდარი საქართველოს ინტერნისტთა სამეცნიერო-პრაქტიკული საზოგადოების პრეზიდენტია.

სულ ახლახან პოლონეთის კარდიოლოგთა სამეცნიერო აკადემიამ იგი აირჩია დასახელებული აკადემიის ასოცირებულ პრეზიდენტად.

ბ-ნი ნოდარი არის თბილისის საპატიო მოქალაქე, დაჯილდოებულია სსრკ-ის შრომის წითელი დროშის ორი ორდენით და ხალხთა მეგობრობის, საქართველოს ღირსების ორდენით.

ბ-ნ ნოდარის ყველაზე დიდი აღიარება კი ის იყო, რომ გასული საუკუნის სამოცდაათიან წლებში მთავრობის დადგენილებით თერაპიის ს/კ ინსტიტუტს აუშენდა კლინიკის დიდი 7 სართულიანი და ექსპერიმენტული მუშაობისათვის განკუთვნილი მეორე 4 სართულიანი შენობა, ხოლო 2010 წლიდან კი თერაპიის ინსტიტუტს მიენიჭა ბატონი ნოდარის სახელი.

ბატონ ნოდარს ყავს ორი შვილი და ოთხი შვილიშვილი. ვაჟი – ნიკოლოზი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორია და პროფესორი, იგი არის ამიერკავკასიაში ყველაზე დიდი გადაუდებელი თერაპიის ცენტრის გენერალური დირექტორი, იგი ადრე მუშაობდა აშშ-ში და ითვლებოდა ერთ-ერთ წამყვან სპეციალისტად კარდიო-ანგიოლოგიაში. ქალიშვილი – ნინო, ორიგინალური ხედვის მხატვარი ფერმწერია.

ბატონ ნოდარის ცხოვრებაში განსაკუთრებული ადგილი ეკუთვნოდა მის მეუღლეს, ულამაზეს მანდილოსანს, ექიმ ბუბა ჭეიშვილს.

2004 წლის 17 იანვარს თბილისის ოპერისა და ბალეტის სახელმწიფო აკადემიურ თეატრში პროფესორ ნოდარ ყიფშიძეს გადაუხადეს 80 წლის იუბილე.

ნოდარ ყიფშიძე არის 650-ზე მეტი სამეცნიერო ნაშრომის, 22 მონოგრაფიის და 22 გამოგონების ავტორი.

მისი ხელმძღვანელობით შესრულებულია 46 სადოქტორო და 120-მდე საკანდიდატო დისერტაცია.

ნოდარ ყიფშიძის გვარი შესულია მსოფლიო ინფორმაციული ინსტიტუტის BWW მიერ შედგენილ წიგნში, რომლის სახელწოდებაცაა „500 დიდი გონება 21-ე საუკუნის დასაწყისისათვის“ (2002 წ.).

1957–59 წლებში ნოდარ ყიფშიძე მოღვაწეობდა ნიუ-იორკში – გაერთიანებული ერების ორგანიზაციაში – სამედიცინო კონსულტანტად. 1963–66 წლებში კი მუშაობდა ჟენევაში – მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის დეპარტამენტის დირექტორად.

1946 წელს მან წარჩინებით დაამთავრა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი, რის შემდეგაც იგი დატოვეს საფაკულტეტო თერაპიის კლინიკაში ორდინატორად, ხოლო 1948 წელს ჩაირიცხა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ქირურგიის და ჰემატოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის ასპირანტად. 1952 წელს დაიცვა საკანდიდატო დისერტაცია და აირჩიეს თბილისის ექიმთა დახელოვნების სახელმწიფო ინსტიტუტის თერაპიის კათედრის ასისტენტად, შემდეგ – დოცენტად. 1954 წელს ჩადის მოსკოვში და შედის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის თერაპიის ინსტიტუტის დოქტორანტურაში, სადაც 1962 წელს იცავს სადოქტორო დისერტაციას. ნოდარ ყიფშიძე ე. ჩაზოვთან, ი. შხვაცაბაიასა და ლ. მიასნიკოვთან ერთად ასრულებს მონოგრაფიულ შრომას, რომელიც იყო პირველი ნაშრომი რუსეთში, მიძღვნილი მიოკარდის ინფარქტისადმი.

1963 წელს მას მიენიჭა პროფესორის წოდება, 1966 წელს კი საქართველოს უმაღლესი საბჭოს დადგენილებით მეცნიერების დამსახურებული მოღვაწის წოდება.

პროფესორ ნ. ყიფშიძის მიერ საქართველოში დაწერილი შრომებიდან აღსანიშნავია მონოგრაფიები – მიოკარდის მწვავე ინფარქტის დიაგნოსტიკის და მკურნალობის, მიოკარდის ინფარქტის მათემატიკური პროგნოზირების, მიოკარდის ინფარქტის ჰელიუმ-ნეონის, ლაზერის სხივებით მკურნალობის, მიტრალური სარქველის პროლაფსის ატლასის, კარდიომიოპათიების პათოგენეზის შესახებ და სხვა.

ბატონი ნოდარის პიროვნებაში ჰარმონიულად არის შერწყმული ეროვნული და ევრო-ამერიკული მუშაობის სტილი, სიახლეების ძიებისადმი გაუნელებელი გრძნობა, რეფორმიზმი და ნოვატორობა, მაღალი არისტოკრატიზმი, დახვეწილი გარეგნობა და მანერა.

ბატონი ნოდარის ინიციატივითა და ძალისხმევით 1966 წელს პირველად საქართველოში და მთელ ამიერკავკასიაში დაარსდა გულის კუნთის მწვავე ინფარქტის გადაუდებელი თერაპიის განყოფილება, სადაც სადღეღამისო ეკვ – მონიტორული დაკვირვების, დეფიბრილაციის და ელექტროიმპულსური თერაპიის სისტემების გამოყენებამ ასეულობით ადამიანი გამოიყვანა კლინიკური სიკვდილიდან და სიცოცხლე შეუნარჩუნა მათ, ხოლო ენზიმოდიაგნოსტიკის ექსპრეს-მეთოდების, ექოკარდიოგრაფიული კვლევების და სისხლის ლიპიდური სპექტრის დარღვევის გრადაციების კლასიფიკაციის დანერგვამ მკვეთრად შეცვალა დიაგნოსტიკა, მკურნალობა და პროგნოზი მიოკარდის მწვავე ინფარქტის დროს, კერძოდ, სიკვდილობის პროცენტი მიოკარდის მწვავე ინფარქტის დროს 30%-დან 8–12%-მდე შემცირდა. მიოკარდის მწვავე ინფარქტის განყოფილებაში შემოსული თითოეული ავადმყოფი გარანტირებულია, რომ მას მაღალ დონეზე ჩაუტარდება სათანადო გამოკვლევები და მკურნალობა, ხოლო ცენტრიდან გაწერის შემდეგ პაციენტები უზრუნველყოფილი იქნებიან ექიმური ზედამხედველობის და რეაბილიტაციური დახმარების სრული პაკეტით.

აღნიშნულის შედეგად დღეს ძალიან იშვიათია, რომ ქართველ პაციენტს გაუჩნდეს სურვილი, რომ მაღალკვალიფიციური კარდიოლოგიური დახმარების გაწევის მიზნით საზღვარგარეთ გაემგზავროს.

პროფესორ ნოდარ ყიფშიძის ინიციატივით თერაპიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის ბაზაზე შექმნილია გულის იშემიური დაავადების, გულის უკმარისობის, გულის რითმისა და გამტარებლობის დარღვევის, კარდიომიოპათიების, პულმონოლოგიის, ჰეპატოლოგიის, ენდოკრინოლოგიის, სამკურნალო კვების, კლინიკური ფარმაცოლოგიის, კლინიკური ბიოქიმიის, რევმატოლოგიის, გერონტოლოგია-გერიატრიის, ალერგოლოგიის, იმუნოლოგიის, მოზარდთა ასაკის ჰიგიენის, ეპიდემიოლოგიის, რეაბილიტაციის და თერაპიის სხვა დარგების განყოფილებები.

ამით ნოდარ ყიფშიძემ ქართული თერაპიული მეცნიერება და პრაქტიკა ერთ მთლიან ცენტრად შეკრა და ჩამოაყალიბა.

თერაპიის სულ უფრო მზარდი ვიწრო სპეციალიზაციის პირობებში ეს თამამი ინიციატივა იყო, რომელიც დიდ ძალისხმევას და ბრძოლას მოითხოვდა. ამით ნოდარ ყიფშიძე – ქართული თერაპიული სკოლის დიდი მესვეურების და ბუმბერაზი მეცნიერების – სპირიდონ ვირსალაძის, ნიკოლოზ მახვილაძის, შალვა მიქელაძის, მიხეილ წინამძღვრიშვილის, ალექსანდრე ალადაშვილის, მისი მამის ნიკოლოზ ყიფშიძის მიერ დაწყებული გზის და ტრადიციების ღირსეულ გამგრძელებლად და მემკვიდრედ მოგვევლინა, რითაც მან ფასდაუდებელი ღვაწლი დასდო ქართული თერაპიული სამსახურის თვითმყოფადობის შენარჩუნებას.

თერაპიის თითქმის ყველა დარგის ერთ ცენტრში გაერთიანებით, ნოდარ ყიფშიძემ თერაპიას დაუბრუნა თავისი ძველთაძველი ინტეგრირებული და მაკოორდინებული ფუნქცია, რითაც მთელ საქართველოში თერაპიული სამსახურის ყველა დონეზე, ამბულატორიიდან დიდ თერაპიულ ცენტრებამდე, დაცულია პაციენტის დიაგნოსტიკის და მკურნალობის თანამედროვე სტანდარტების შესატყვისი მოთხოვნები და პრინციპები.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე თამამად შეიძლება ითქვას, რომ მე-20 საუკუნის მიწურულის და 21-ე საუკუნის დასაწყისის თერაპიის განვითარება საქართველოში პირდაპირ არის დაკავშირებული პროფესორ ნოდარ ყიფშიძის სახელთან.

ბატონი ნოდარი თერაპიული სამსახურის ნამდვილ პატრიარქად მოგვევლინა საქართველოში.

მართლაც, კლინიკური და ექსპერიმენტული თერაპიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი ჩვენს ქვეყანაში არის თერაპიული აზროვნების აღიარებული ცენტრი, დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ახალი მეთოდების დანერგვის ნამდვილი გენერატორი და თერაპიული კადრების აღზრდის ჭეშმარიტი სამჭედლო.

პროფესორ ნოდარ ყიფშიძის თვალსაჩინო დამსახურება კიდევ მასშია, რომ თერაპიის ეროვნული ცენტრი არასდროს იფარგლებოდა მხოლოდ თავისი შესაძლებლობებით, მხედველობაში მაქვს ის მეცნიერული პარტნიორული ურთიერთობანი, რომელიც თერაპიის ინსტიტუტს დამყარებული აქვს საქართველოს სხვა სამეცნიერო-კვლევით ცენტრებთან და დაწესებულებებთან.

კერძოდ, ვირუსოლოგებთან, იმუნოლოგებთან, ინფექციონისტებთან, ბიოტექნოლოგებთან, გენეტიკოსებთან ერთობლივად ჩატარებული სამეცნიერო მუშაობის შედეგად, მსოფლიოში პირველად, დასაბუთებული იქნა საკითხი ვირუსული მიოკარდიტების კარდიომიოპათიებში ტრანსფორმაციის ალბათობის დიდი შესაძლებლობების შესახებ, ხოლო ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათიების რემოდელირების დამუხრუჭება-დათრგუნვაში ამოცნობილ იქნა სპეციალური ცვლილებების არსებობა გენურ აპარატში, რაც სამედიცინო ლიტერატურაში დიდ აღმოჩენად იქნა აღიარებული, რაზედაც ბ-ნ ნოდარს აკადემიკოს ა. მიასნიკოვის პრემია მიენიჭა.

ფიზიკოსებთან, პათოლოგანატომებთან, ბიოქიმიკოსებთან ერთობლივი მუშაობით კი დასაბუთებულ იქნა ჰელიუმ-ნეონური ლაზეროთერაპიის გამოყენების მაღალი შესაძლებლობები მიოკარდის მწვავე ინფარტის, არასტაბილური სტენოკარდიების და პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზის მკურნალობაში, რითაც მან და მის თანამშრომელთა ჯგუფმა სახელმწიფო პრემია დაიმსახურა.

ათეროსკლეროზის პათოგენეზის საკითხების დამუშავებისას დიდი აღმოჩნდა ანგიოლოგებთან, ინფექციონისტებთან, გენეტიკოსებთან, ბიოფიზიკოსებთან და პათოფიზიოლოგებთან პარტნიორული მუშაობის შედეგები. მითითებულ იქნა, რომ გულის გვირგვინოვან სისხლძარღვებში წარმოშობილი ათეროსკლეროზული პროცესის პროგრესირება მრავალ ფაქტორთა გადაჯაჭვულ ურთიერთზეგავლენაზეა დამოკიდებული, რომლებიც შეჭიდულად ზემოქმედებენ სისხლძარღვის ენდოთელის კედლის რეცეპტორებსა, სისხლის შემდედებელ სისტემასა, ლიპიდურ სპექტრსა და სისხლში გაჩენილ ზეჟანგვითი რადიკალების წარმოშობა-დაგროვებაზე, რითაც ისინი აპირობადებენ გლუვკუნთოვანი ბოჭკოების გამრავლების და ნეოინტიმის წარმოშობის და მაშასადამე ანგიოგენეზის დათრგუნვას და ხელს უწყობენ ათეროსკლეროზული ფოლაქის კედლის სიმტკიცის გამვითარებას, გამოვლენილ იქნა ინფექციის და გენეტიკური ფაქტორების როლი ათეროსკლეროზის პათოგენეზში. ამ გამოკვლევებისათვის აკადემიკოს ნოდარ ყიფშიძეს მიენიჭა საბჭოთა კავშირის სახელმწიფო პრემია.

პროფესორ ნოდარ ყიფშიძის მოღვაწეობის შეფასებისას კიდევ ერთ მეტად მნიშვნელოვან ასპექტს უნდა გაესვას ხაზი.

ბ-ნ ნოდარი ახლოს იცნობდა, მეგობრობდა და თანამშრომლობდა მსოფლიო სამედიცინო მეცნიერების ისეთ გრანტებთან, როგორებიც იყვნენ და არიან კარდიოლოგთა მსოფლიო სამეცნიერო ასოციაციის თავმჯდომარე, ლეგენდარული პოლ უაიტი, გადაუდებელი კარდიოლოგიის და უეცარი კარდიული სიკვდილის ასოციაციის პრეზიდენტი ლაუნი, კარდიომიოპათიების მსოფლიო ასოციაციის ხელმძღვანელი გუდვინი, რუსეთის კარდიოლოგთა საზოგადოების პრეზიდენტები ალექსანდრე მიასნიკოვი და ევგენი ჩაზოვი, მოსკოვის კარდიოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრის დირექტორები იგორ შხვაცაბაია და ალექსანდრე კუხარჩუკი, აგრეთვე მსოფლიოში ცნობილი სხვა მეცნიერებები და კლინიკისტები.

ასეთი ახლობლობის და თანამშრომლობის საფუძველზე თერაპიის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტს მიეცა დიდი შანსი, რომ თითქმის ყოველ წელს და ხანდახან წელიწადში ორჯერ ინსტიტუტში გამართულიყო საერთაშორისო დონის კონფერენციები და სიმპოზიუმები, რომლებიც სწორედ ზემოთდასახელებულ მეცნიერების უშუალო მონაწილეობით ხორციელდებოდა. ასეთი შეხვედრები ხელს უწყობდა არა მარტო ინსტიტუტის თანამშრომელთა პროფესიული დონის ამაღლებას, არამედ ფორმდებოდა სამეცნიერო-პრაქტიკული მუშაობის ერთობლივი პროექტები, ხელი ეწერებოდა გაცვლითი პროგრამების შედგენას საზღვარგარეთის სამედიცინო ცენტრებთან, რითაც ინსტიტუტის ბევრ თანამშრომელს საშუალება ეძლეოდა სპეციალიზაციის და კვალიფიკაციის ამაღლების კურსები გაეწყო აშშ, ევროპის და რუსეთის ცნობილ სამედიცინო ცენტრებში.

სწორედ ბატონი ნოდარის ღვაწლია, რომ თერაპიის ეროვნული ცენტრის სახით საქართველოს ჯანმრთელობის დაცვას, საქართველოს სამედიცინო მეცნიერებათა სისტემას მაღალი დონის პროფესიული კადრები ჰყავთ.

თერაპიის ეროვნული ცენტრი, სტუდენტთა, ორდინატორთა, რეზიდენტთა, ასპირანტთა და ექიმთა აღზრდის მძლავრი სასწავლო კერაცაა.

შთამბეჭდავია ნოდარ ყიფშიძის მიერ წაკითხული ლექციები და პრაქტიკული სემინარები, კლინიკური შემოვლები, კლინიკური გარჩევები და კონსილიუმები, ხოლო მის მიერ გამოქვეყნებული სახელმძღვანელოები, მონოგრაფიები, გაიდლაინები, მეთოდური რეკომენდაციები და შრომათა მთელი სერია თერაპიის ყველაზე აქტუალურ პრობლემებს ეხება, რომლებზედაც თაობები იზრდება.

გასულ წელს ბატონ ნოდარის ინიციატივით დაარსდა მისი სახელობის ოქროს მედალი, რომელიც 2012 წლიდან მიენიჭება ყველაზე გამორჩეულ და პერსპექტიულ ახალგაზრდას.

ზემოხსენებული მიგვანიშნებს, რომ თერაპიის ეროვნული ცენტრის სახით საქართველოში არსებობს მსოფლიო დონის მძლავრი სამედიცინო, კლინიკური და სასწავლო ცენტრი.

აუცილებლად აღსანიშნავია ბატონი ნოდარის ექიმ კოლეგებთან და საერთოდ მთელ მედპერსონალთან თბილი, ადამიანური დამოკიდებულება. მის ქმედებაში ჰარმონიულად არის შერწყმული ქართველი კაცის ბუნება: დიდსულოვნება და ლოიალობა. მის ირგვლივ ყოველთვის შემოკრებილი არიან ერთგული და ჭეშმარიტი პროფესიონალები.

წელი არ გავიდოდა ისე, რომ ბატონ ნოდარს ინსტიტუტის თანამშრომლებთან ერთად არ მოეწყო ერთიანი 5–10 დღიანი გასვლები საზღვარგარეთის ქვეყნებში.

ამ მხრივ განსაკუთრებით დამამახსომებელი იყო გასვლები ფინეთში, იუგოსლავიაში, უნგრეთსა და სხვა ქვეყნებში. ხშირად ჯგუფში 20–ზე მეტი თანამშრომელიც კი მონაწილეობდა.

მუდმივი ფიქრი სამშობლოზე, მამულოზე, – აი, ის საიდუმლოება, რამაც უდავოდ განაპირობა ბ–ნ ნოდარის შინაგანი ძალის, ნებისყოფის განსაკუთრებული მობილიზება, ურომლისოდაც ბატონ ნოდარს გაუჭირდებოდა სამშობლოს წინაშე თავისი მისიის ასე დიდებულად შესრულება.

ბატონი ნოდარი, დღესაც მისთვის ჩვეული შემართებით და თავდადებით აგრძელებს თავის მოღვაწეობას, რათა კვლავ ერთგულად ემსახუროს მისთვის სათაყვანებელ პაციენტებს და საყვარელ ინსტიტუტს, რომელსაც მან მთელი თავისი სიცოცხლე შესწირა.

ღმერთმა დაგლოცოთ და გაგაძლიეროთ ბატონო ნოდარ! ჯანმრთელობას და დიდხანს სიცოცხლეს გისურვებთ, კიდევ ბევრჯერ გაგხვდებით ქართული მედიცინა თქვენეული ღვაწლითა და ახალი საინტერესო იდეებით და მეცნიერული და პრაქტიკული შემოთავაზებებით.

ბატონო ნოდარ, თქვენნაირი ადამიანები საუკუნეში ერთეულები თუ იბადებიან.

მინდა გულით მივესალმო და 50 წლის არსებობის სახელოვანი იუბილე მივულოცო ბ–ნ ნოდარს და თერაპიის ინსტიტუტის ყველა თანამშრომელს, წინსვლა და მუდმივი გამარჯვებები ვუსურვო მათ, რომელთა მაღალი მონდომებისა და მუხლჩაუხრელი შრომის გარეშე თერაპიის ინსტიტუტი ვერ იქნებოდა მსოფლიო დონის სამედიცინო ცენტრი ჩვენს ქვეყანაში.

ნოდარ ბაქრაძე,
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი,
საქართველოს სამედიცინო–სოციალურ და
სამედიცინო–ბიოლოგიურ მეცნიერებათა
აკადემიების აკადემიკოსი.

**Tbilisi Nodar Kipshidze Scientific-Research Institute of Clinical and Experimental therapy
Celebrates the 50-th Anniversary of Foundation**

In 1961, the young doctor and scientist Nodar Kipshidze who just returned from the USA founded the scientific-research institute of clinical and experimental therapy, which today wears his name and celebrates the 50-th anniversary.

From the foundation up today invariable director of the institute is Prof. Nodar Kipshidze. It can be explained by all success and advance connected to his name and his high authority.

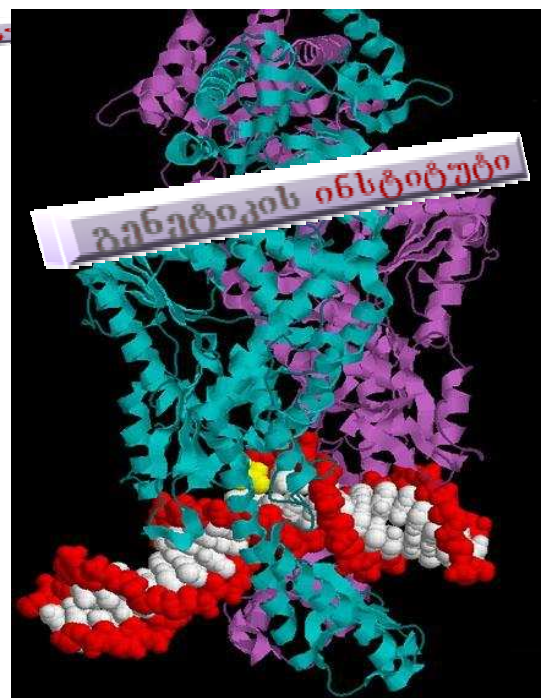
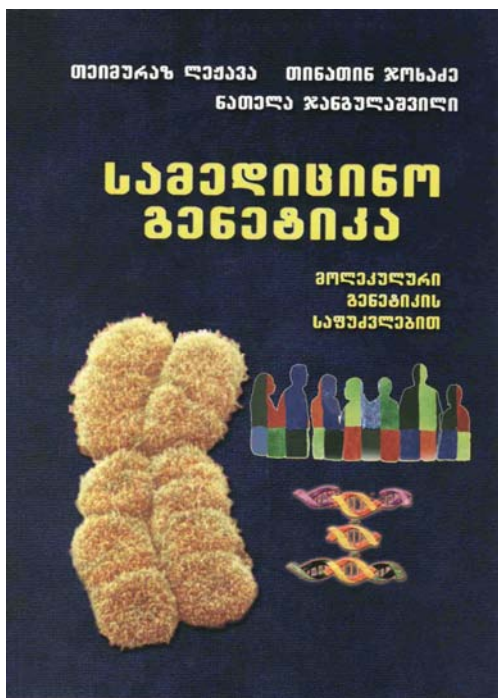
Nodar Kipshidze with unifying nearly all therapy branches in one center returned the oldest integral and coordinative function to therapy.

From above mentioned we can easily say that development of Internal Medicine at the end of the 20-th century and beginning of the 21-st is directly connected to Nodar Kipshidze. Mr. Kipshidze appeared as a real patriarch of Internal Medicine in Georgia.

In the form of national centre, in Georgia exists the world standard powerful medical, clinical and educational centre.

I want to greet sincerely and congratulate with its 50-th anniversary to Mr. Kipshidze and the whole institute staff, wishing constant achievements and success.

თბილისში ივ. ჯავახიშვილის სახელობის უნივერსიტეტის ბაზაზე არსებულ გენეტიკის სამეცნიერო საბჭომ ა/წ 15 ნოემბერს პროფესორ თეიმურაზ ლეჟავას (ინსტიტუტის დირექტორი) ხელმძღვანელობით, კვლევის ძირითად მიმართულებებთან ერთად პრენატალურ სადიაგნოსტიკო, სამშობიარო და სამკურნალო დაწესებულებებში (ქვეყნის მასშტაბით) შესაბამისი ტესტ-სისტემების გამოყენებით დასახა გენეტიკური პასპორტიზაციის ჩატარება; ვიმედოვნებთ, რომ აღნიშნულ დონისძიებათა შედეგები დიდ როლს შეასრულებს მოსახლეობის ჯანმრთელობის დაცვის საქმეში.



წიგნში განხილულია კლასიკური გენეტიკის საფუძვლები, ქართველი გენეტიკოსების მრავალწლიანი გამოცდილება და მიღწევები, კვლევის თანამედროვე მეთოდები, პრობლემები და პერსპექტივები. წიგნი გათვლილია სტუდენტების, ბიოლოგების, ექიმებისა და გენეტიკის დარგში მომუშავე სპეციალისტებისთვის.

There are discussed the main principles of genetics, experience and achievements of the Georgian scientists, modern research methods, problems and prospects. The manual is determined for the students of biology, doctors and for the specialists experiencing in the field of Genetics.

ჟურნალის რედაქცია გულითადად ულოცავს ქართული მედიცინის პატრიარქს, აკადემიკოს ნოდარ ყიფშიძეს მის მიერ დაარსებული ინსტიტუტის 50 წლისთავს, უსურვებს ჯანმრთელობას და ხანგრძლივ შემოქმედებით სიცოცხლეს;

The editorial staff of the journal sincerely congratulates the patriarch of medicine, acad. Nodar kishidze with the 50-th anniversary of Institute foundation, wishes him health and long creative life.