

Περιγεννητική Μυοκαρδιοπάθεια

Αθανάσιος Γκέκας, Νικόλαος Βιτωράτος

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Αλληλογραφία: Νικόλαος Βιτωράτος

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Αρεταίειο Νοσοκομείο, Β. Σοφίας 76 - 11528 Αθήνα
Τηλ.: 210-7286206, E-mail: nikolasvitoratos@yahoo.gr

Περίληψη

Η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια είναι μια σπάνια βλάβη του μυοκαρδίου με μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας που αναπτύσσεται στον τελευταίο μήνα της κύησης ή εντός 5 μηνών μετά τον τοκετό. Η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια είναι μια ξεχωριστή παθολογική κατάσταση που διαφέρει από προϋπάρχουσα μυοκαρδιοπάθεια που επιδεινώθηκε στην κύηση. Μέχρι σήμερα η αιτιολογία της είναι άγνωστη, αν και αρκετές θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με την παθογένειά της. Η κλινική της εικόνα είναι παρόμοια με τους άλλους τύπους συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η υπερηχογραφία της καρδιάς είναι σημαντική για τη διάγνωση της, όπως σημαντικές είναι η έγκαιρη διάγνωση και η θεραπεία της. Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική. Η πρόγνωση σε μερικές περιπτώσεις δεν είναι καλή και μόνο η μεταμόσχευση της καρδιάς σε αυτές έχει βελτιώσει την πρόγνωση.

Λέξεις κλειδιά: περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδιοπάθεια στην κύηση, κύηση, καρδιακή ανεπάρκεια

Εισαγωγή

Σαν περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται η καρδιακή βλάβη (ανεπάρκεια του μυοκαρδίου) που αναπτύσσεται στον τελευταίο μήνα της κύησης ή εντός 5 μηνών μετά τον τοκετό σε γυναίκες χωρίς εμφανή αίτια ή ιστορικό προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου (Demakis et al., 1971; Pearson et al., 2000).

Η σχέση ανάμεσα στην κύηση και την ανεπάρκεια του μυοκαρδίου αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1870 από τους Virchow και Porack, οι οποίοι

παρατήρησαν εκφύλιση του μυοκαρδίου σε γυναίκες που πέθαναν στην περίοδο της λοχείας.

Οι Gouley και συν. το 1937 (Gouley et al., 1937) αναγνώρισαν ότι η αιτία της καρδιακής βλάβης ήταν μια διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η οποία όμως ήταν διαφορετική από προϋπάρχουσα μυοκαρδιοπάθεια που επιδεινώθηκε στην κύηση.

Η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια δεν είναι συνηθής και συμβαίνει μια στις 3000 με 15000 τελειώμενες κυήσεις, αν και στην Αφρική η συχνότητά της

είναι μια στις 1000 κήσεις (Desai et al., 1995; Elkayam et al., 2005). Η μεγάλη αυτή απόκλιση πιθανόν να οφείλεται στο διαφορετικό τρόπο που πολλοί συγγραφείς ορίζουν την περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια. Αντιπροσωπεύει εντούτοις ένα ποσοστό λιγότερο από το 1% των καρδιαγγειακών επιπλοκών της κύησης.

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η ηλικία της γυναίκας (>30 ετών), η πολυτοκία, η πολύδυμη κύηση, η υπέρταση, η μαύρη φυλή και η παχυσαρκία. Η παρατεταμένη χορήγηση τοκολυτικών φαρμάκων (β-αγωνιστών) είναι ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου, αν και αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι τα φάρμακα αυτά πιθανόν να αποκαλύπτουν προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια (Lampert et al., 1993). Πιθανοί επιπλέον παράγοντες κινδύνου είναι η κακή διατροφή, η ελλιπής περιγεννητική φροντίδα και ο θηλασμός. Τέλος, ορισμένες μελέτες αναφέρουν αυξημένη συχνότητα σε τροπικά κλίματα με αυξημένη ζέση και υγρασία (μια στις 100 κήσεις στη Νιγηρία και το Ζαΐρ). (Veille, 1984; O'Connell et al., 1986).

Το 1997 καθορίστηκαν τα 4 διαγνωστικά κριτήρια που ορίζουν την περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια (Pearson et al., 2000):

α. Βλάβη του μυοκαρδίου που αναπτύσσεται τον τελευταίο μήνα της κύησης ή εντός 5 μηνών μετά τον τοκετό

β. Απουσία εμφανούς αιτίας για τη βλάβη του μυοκαρδίου.

γ. Απουσία εμφανούς καρδιακής νόσου πριν τον τελευταίο μήνα της κύησης.

δ. Διαπιστωμένη υπερηχογραφικά συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και συγκεκριμένα:

κλάσμα εξώθησης < 45%

κλάσμα βράχυνσης < 30%

τελοδιαστολική διάσταση > 2.7 cm/m²

Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν θνησιμότητα 15-56%. Πρόσφατα όμως δεδομένα αναφέρουν ποσοστό θνησιμότητας περίπου 9% (Whitehead et al., 2003; Tidswell, 2004; James, 2004). Οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν τους πρώτους 3 μήνες της λοχείας. Είναι υπεύθυνη για το 8% όλων των μητρικών θανάτων που συμβαίνουν στην κύηση και είναι μία από τις λίγες αιτίες μητρικής θνησιμότητας που παρουσιάζει αυξητική τάση.

Αιτιοπαθοφυσιολογία

Τα ακριβή αίτια της περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν την ιογενή λοίμωξη σαν αιτιολο-

γικό παράγοντα. Αυτό βασίζεται στο γεγονός της ανεύρεσης σε βιοψίες μυοκαρδίου, εικόνας φλεγμονής (διήθηση του ενδιάμεσου ιστού από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα - νέκρωση μεμονωμένων μυϊκών ινών) σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. (Midei et al., 1990; Rizeq et al., 1994; Brown and Bertolet, 1998; Felker et al., 2000).

Παράγοντες που ευνοούν την ιογενή προσβολή του μυοκαρδίου θεωρούνται η τροποποιημένη μειωμένη απάντηση του ανοσολογικού συστήματος που συμβαίνει στην εγκυμοσύνη και η οποία μειώνει τη φυσική αντίσταση της εγκύου σε ιογενείς λοιμώξεις. Συγχρόνως, και το αυξημένο καρδιακό φορτίο που παρατηρείται στην κύηση βοηθά τον ιογενή πολλαπλασιασμό. Σε πειράματα με κήσεις ποντικών, έχει φανεί αυξημένη ευαισθησία σε ιογενείς λοιμώξεις από coxsackievirus και echovirus που προκαλούν μυοκαρδίτιδα σε σχέση με μη εγκύμονα ποντίκια (Farber and Glasgow, 1970; Lyden and Huber, 1984).

Περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες έχουν επίσης ενοχοποιηθεί ότι ευνοούν τη λοίμωξη. Σε χώρες όπως η Νιγηρία και το Ζαΐρ (όπου η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται με συχνότητα μια στις 100 κήσεις) υπάρχει για πολιτισμικούς λόγους η συνήθεια να καταναλώνεται το kpawa, ένα άλας από λίμνη, το οποίο αποδίδει 450 mmol νατρίου την ημέρα (Ford et al., 1998). Παράλληλα, τις πρώτες 40 ημέρες της λοχείας, η γυναίκα παραμένει σε θερμαινόμενες καλύβες από λάσπη, όπου επικρατεί υψηλή θερμοκρασία. Η κατανάλωση άλατος οδηγεί σε αυξημένο ενδαγγειακό όγκο ενώ η ανακατανομή των υγρών που συμβαίνει μετά την έξοδο του πλακούντα αυξάνει τη διάταση της αριστερής κοιλίας, και η απώλεια αίματος από τον τοκετό μειώνει την ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου και την αιμάτωση του καρδιακού μυ (Marin-Neto et al., 1991; Rolfe et al., 1992).

Χαμηλά επίπεδα σεληνίου έχει αναφερθεί ότι σχετίζονται με την περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια, και διάφορες μελέτες αναφέρουν χαμηλά επίπεδα σεληνίου στον ορό σε ασθενείς με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια. Πιστεύεται ότι τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου μειώνουν την αντοχή του μυοκαρδίου στις ιογενείς λοιμώξεις, αν και η υπόθεση αυτή, αμφισβητείται από άλλους συγγραφείς (Fett et al., 2002). Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι ο ιός δεν προσβάλλει απευθείας τον καρδιακό μυ, αλλά ότι η μυοκαρδιοπάθεια είναι το αποτέλεσμα μιας ανοσοβιολογικής διαταραχής που προκαλείται από αυτόν. Στοιχεία που ενισχύουν την ανωτέρω υπόθεση είναι: α) η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων ενάντια των

πρωτεΐνών του καρδιακού ιστού σε ασθενείς με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια β) ο χρόνος εμφάνισης της νόσου· αν η αιτία της περιγεννητικής καρδιοπάθειας ήταν μόνο η ιογενής λοίμωξη θα περίμενε κανείς αυτή να συμβαίνει στο πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, αντίθετα, η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια συμβαίνει αργά στην κύηση και στη λοχεία κάτι που παρατηρείται και με άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις, όπως είναι ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, νοσήματα που επιδεινώνονται στη λοχεία (Ansari et al., 1993; Brown and Bertolet, 1998; Sundstrom et al., 2002) και γ) υπάρχουν αρκετές αναφορές ασθενών με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια που ανταποκρίθηκαν σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Melvin et al., 1982; Lange and Schreiner, 1994).

Κλινική εικόνα

Οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν τα συμπτώματά τους δύο πρώτους μήνες της λοχείας και μόνο το 7-10% τον τελευταίο μήνα της εγκυμοσύνης. Δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως γιατί τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται κυρίως στη λοχεία και όχι τους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης, όπου το αιμοδυναμικό φορτίο είναι μεγαλύτερο.

Οι εκδηλώσεις της περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας αρχικά μοιάζουν με εκείνες της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας με κλινικά σημεία πνευμονικής συμφόρησης και ελαττωμένης καρδιακής παροχής όπως δύσπνοια, ορθόπνοια, ταχύπνοια, αδυναμία, βήχας, οίδημα άκρων, πόνος στο στήθος και αιμόπτυση. Μερικές φορές οι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα παλμών λόγω αρρυθμιών, ενώ μπορεί να εμφανιστούν και εμβολικά επεισόδια επακόλουθο των αποσπώμενων τοιχωματικών θρόμβων από το ενδοκάρδιο (Lasinska-Kowara et al., 2001; Kaufman et al., 2003).

Στην κλινική εξέταση μπορεί να υπάρχουν διατεταμένες σφαγίτιδες φλεβες, ταχυκαρδια, υπέρταση, τρίτος καρδιακός τόνος (85%), φύσημα παλινδρόμησης της μιτροειδούς, ηπατοσπληνομεγαλία, ασκίτης και περιφερικό οίδημα, ενώ σπάνια παρατηρείται πυρετός.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει καταστάσεις όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, σήψη, σοβαρή προεκλαμψία, εμβολή αμνιακού υγρού και πνευμονική εμβολή.

Σε μια γυναίκα που είναι έγκυος ή έχει γεννήσει πρόσφατα, συμπτώματα όπως η αδυναμία, η δύσπνοια, ο κάματος, τα οίδημα των κάτω άκρων,

μπορεί να μιμούνται κανονικές φυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στην κύηση. Έτσι, για τη διάγνωση της περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας πρέπει να υπάρχει υψηλός βαθμός υποψίας σε γυναίκες με αυτά τα συμπτώματα και να γίνεται προσεκτική εκτίμηση αυτών των συμπτωμάτων με λεπτομερή κλινική εξέταση και πλήρη εργαστηριακό έλεγχο.

Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος

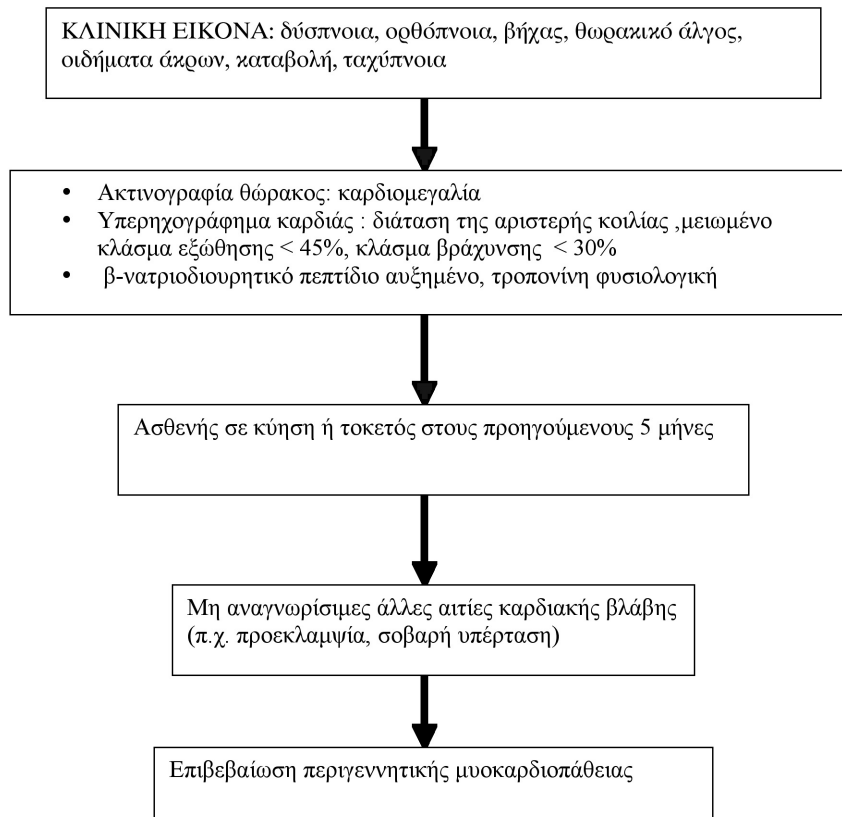
Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος είναι σημαντικός για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών που μιμούνται αυτή την κλινική εικόνα. Πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο των ηλεκτρολυτών, της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας, του θυρεοειδούς, ΗΚΓ, ακτινογραφία θώρακος και υπερηχογράφημα καρδιάς (Πίνακας 1).

Η γενική αίματος είναι συνήθως φυσιολογική, ενώ οι ηπατικές δοκιμασίες μπορεί να είναι επηρεασμένες αν έχει αναπτυχθεί δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Η κρεατινίνη του ορού μπορεί να είναι αυξημένη. Το ΗΚΓ, αν και σε ένα ποσοστό ασθενών είναι τελείως φυσιολογικό, μπορεί να εμφανίζει μη ειδικές μεταβολές του ST διαστήματος και του επάρματος T, κολπική μαρμαρυγή ή άλλη αρρυθμία. Η ακτινογραφία θώρακος δείχνει μεγαλοκαρδία και πνευμονικό οίδημα, ενώ σπάνια βρίσκει κανείς πλευριτική συλλογή.

Το β-νατριουρητικό πεπτίδιο (μια πρωτεΐνη που απελευθερώνεται από τις καρδιακές κοιλίες σε υπερδιάταση αυτών) βρίσκεται αυξημένο ανάλογα με το βαθμό δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε μη έγκυες γυναίκες. Μπορεί να είναι χρήσιμο όταν είναι πιθανή η καρδιακή βλάβη αλλά οι μελέτες για τη χρησιμότητά του σε έγκυες είναι περιορισμένες (Dao et al., 2001). Τα επίπεδα της τροπονίνης και της κινάσης της κρεατινίνης (δείκτες εμφράγματος του μυοκαρδίου) δεν είναι αυξημένα εκτός αν συνυπάρχει ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η διάγνωση της περιγεννητικής καρδιοπάθειας τίθεται με την αξιολόγηση των συμπτωμάτων και τα χαρακτηριστικά ευρήματα του ηχοκαρδιογραφήματος που δείχνουν διάταση της αριστερής κοιλίας, μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<45%), κλάσμα βράχυνσης <30%, παλινδρόμηση μιτροειδούς, περικαρδιακό υγρό, ενώ συχνά φαίνονται και τοιχωματικοί θρόμβοι.

Μετά τη διάγνωση της περιγεννητικής καρδιοπάθειας χρήσιμες είναι οι καλλιέργειες ορού για βακτήρια, ο τοξικολογικός έλεγχος και ο έλεγχος για ιού Coxsackie.

Πίνακας 1: Εκτίμηση ασθενούς με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια

Η χρησιμότητα του καρδιακού καθετηριασμού είναι περιορισμένη, όπως περιορισμένα και ποικίλα είναι και τα αιμοδυναμικά δεδομένα που υπάρχουν για ασθενείς με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια. Από κάποιες μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των αιμοδυναμικών ευρημάτων με την πορεία της νόσου (O'Connell et al., 1986; Marin-Neto et al., 1990). Σε άλλες όμως μελέτες φαίνεται ότι η υψηλή μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, η υψηλή πίεση ενσφηνώσεως των πνευμονικών τριχοειδών και οι χαμηλές τιμές δείκτη παλμού της αριστερής κοιλίας σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση (Ravikishore et al., 1991; Felker et al., 2000)

Ο ρόλος της βιοψίας του ενδοκαρδίου είναι αμφιλεγόμενος: ορισμένοι τη συνιστούν σε όλες τις ασθενείς (McMullan et al., 1993). Άλλοι μόνο σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ύφεση των συμπτωμάτων εντός μιας εβδομάδος (James et al., 2004). Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία έχει υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών ποσοστών, ενώ το απο-

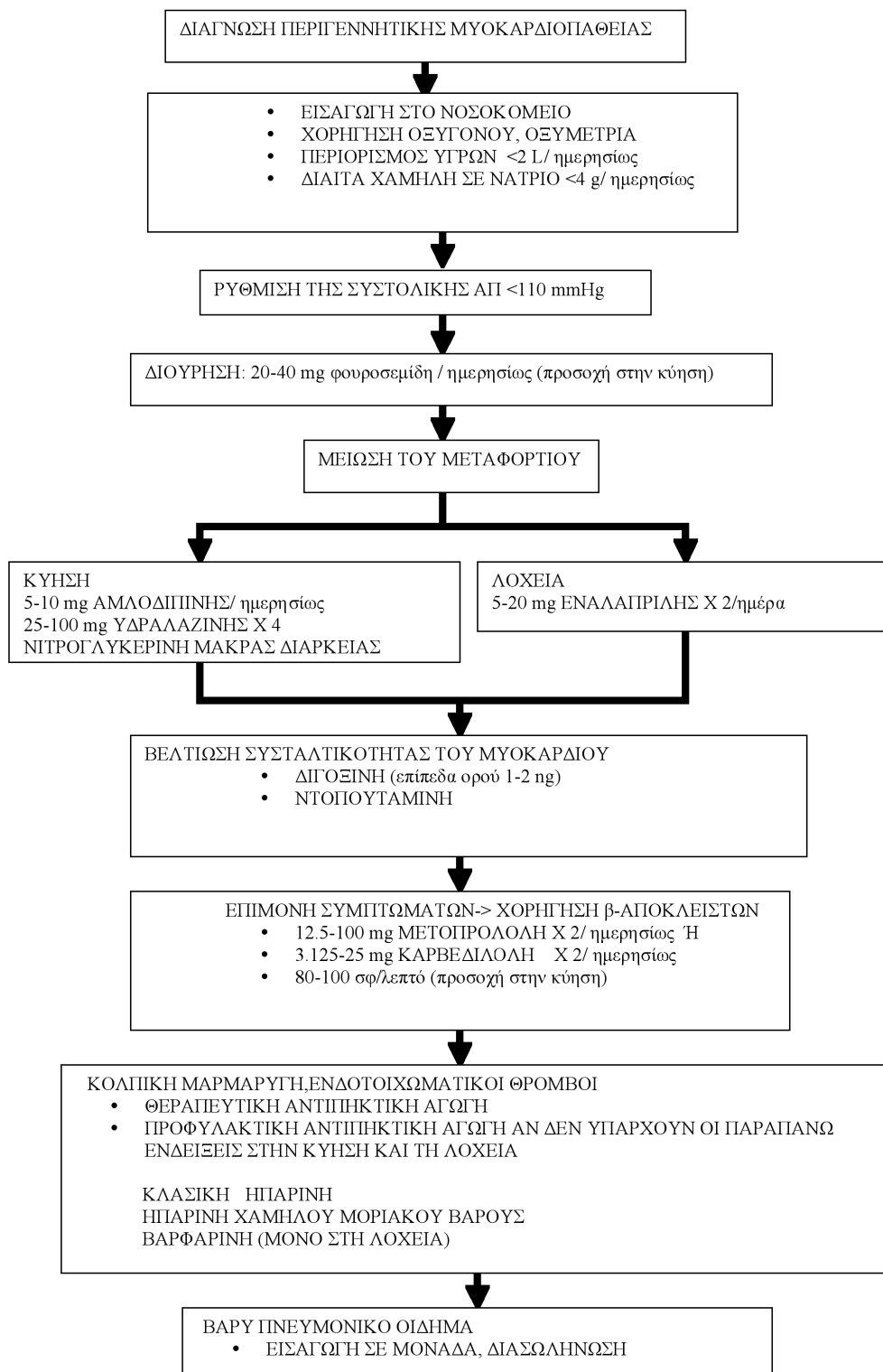
τέλεμά της δεν επηρεάζει την πρόγνωση της ασθενούς με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια (Midei et al., 1990; Felker et al., 2000).

Θεραπεία-Αντιμετώπιση

Η θεραπεία πρέπει να είναι έγκαιρη. Αρχικά, είναι όμοια όπως σε άλλες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας, δηλαδή εισαγωγή στο νοσοκομείο, χορήγηση οξυγόνου, τοποθέτηση παλμικού οξυμέτρου, περιορισμός των υγρών (<2L ημερησίως) και δίαιτα πτωχή σε νάτριο (<4g ημερησίως) (Brown and Bertolet, 1998).

Η αντιμετώπιση εστιάζεται στη μείωση του καρδιακού προφορτίου με διουρητικά (φουροσεμίδη), στη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων με αγγειοδιασταλτικά (υδραλαζίνη, νιτρογλυκερίνη, αμιλοδιπίνη) και στη βελτίωση της καρδιακής συστατικότητας με ινότροπους παράγοντες (ντοπουταμίνη, διγοξίνη). Χρειάζεται προσοχή στη χρήση των δι-

Πίνακας 2: Προτεινόμενη αντιμετώπιση Περιγεννητικής Μυοκαρδιοπάθειας



ουρητικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη επειδή η μεγάλη απώλεια υγρών μπορεί να μειώσει την αιμάτωση της μήτρας και να προκαλέσει υποξία στο έμβρυο. (ένας αλγόριθμος αντιμετώπισης της περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας φαίνεται στον Πίνακα 2.

Η μείωση των περιφερικών αντιστάσεων είναι πολύ σημαντικός παράγοντας επειδή έτσι ελαττώνονται οι αντιστάσεις που πρέπει να υπερνικήσει ο καρδιακός μυς. Η συστολική αρτηριακή πίεση πρέπει να διατηρείται <110 mmHg. Η υδραλαζίνη είναι το φάρμακο εκλογής στις έγκυες γυναίκες για την επίτευξη αυτού του σκοπού. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (εναλαπρίλη, καπτοπρίλη) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, αν και έχουν αξία στην καρδιακή ανεπάρκεια, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην κύηση και στην περίοδο της γαλουχίας λόγω της πιθανότητας να προκαλέσουν ανουρία στο έμβρυο/νεογνό. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν όμως στη λοχεία σε γυναίκες που δεν θηλάζουν ή σε έγκυες γυναίκες που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες μορφές θεραπείας. Η αμλοδιπίνη, ένας ανταγωνιστής των διαύλων ιόντων ασβεστίου, αν και έχει αρνητική ινότροπη δράση, συνδέεται με καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με καρδιοπάθεια (Packer et al., 1996).

Η βελτίωση του κλάσματος εξώθησης με ινóτροπους παράγοντες είναι συχνά απαραίτητη. Η ντοπουταμίνη (εκλεκτικός β1 αγωνιστής) έχει το επιπλέον πλεονέκτημα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται για βραχύ χρονικό διάστημα. Η διγοξίνη είναι χρήσιμη, αλλά οι έγκυες ασθενείς μπορεί να χρειάζονται σημαντικά μεγαλύτερες δόσεις και τα θεραπευτικά της επίπεδα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή. Θεραπεία με οξυγόνο δίνεται προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου.

Οι β-αποκλειστές (μετοπρολόλη) μειώνουν το καρδιακό φορτίο και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε χαμηλές δόσεις αν το κλάσμα εξώθησης δεν βελτιωθεί ικανοποιητικά. Η αποτελεσματικότητα της καρβεδιλόλης, ενός αγγειοδιασταλτικού β-αποκλειστή με δράση αποκλειστή και στους α1 υποδοχείς που χρησιμοποιείται ευρύτατα στην αντιμετώπιση της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας με πολύ καλά αποτελέσματα, δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς στην περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια (Packer et al., 1996; Frishman, 1998). Αν και οι β-αποκλειστές δεν αντενδεδεικνύονται στην κύηση, η κατηγορία αυτή φαρμάκων έχει συσχετισθεί με επιπλοκές όπως γέννηση νεογνών χαμηλού βάρους (Qasqas et al., 2004).

Παράλληλα, πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή με κλασική ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για να αποφευχθούν θρομβοεμβολικά επεισόδια λόγω της ύπαρξης ενδοκαρδιακών θρόμβων, όπως και στις περιπτώσεις που υπάρχει κολπική μαρμαρυγή. Η βαρφαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε λεχωίδες ακόμη και αν αυτές θηλάζουν (Bates et al., 2004).

Παλαιότερα συστήνονταν παρατεταμένος κλινοστατισμός (Burch and McDonald, 1971), ο οποίος όμως ήταν υπεύθυνος για θρομβοεμβολικά επεισόδια στο 50% αυτών των γυναικών. Σήμερα, προτείνεται η μέτρια φυσική δραστηριότητα (περπάτημα, ποδήλατο) και η αποφυγή του κλινοστατισμού (Lee, 1991; Lampert et al., 1997).

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία με αζαθειοπρίνη, πρεδνιζολόνη, ανοσοσφαιρίνη (Bozkurt et al., 1999) ή πεντοξυφιλίνη (Sliwa et al., 2002) φαίνεται να βελτιώνει την αριστερή καρδιακή λειτουργία και την πρόγνωση των ασθενών. Η ανοσοκατασταλτική όμως θεραπεία πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις που απέτυχε η συνήθης θεραπεία (Lange and Schreiner, 1994; Pearson et al., 2000).

Βαριές και επίμονες περιπτώσεις απαιτούν εντατική παρακολούθηση. Η ασθενής πρέπει να μεταφερθεί σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Το νιτροπρωσσικό νάτριο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτές τις γυναίκες σαν αγγειοδιασταλτικό, αλλά η παρατεταμένη χρήση του συνδέεται με δηλητηρίαση του εμβρύου από κυανιούχα. Αιμοκάθαρση, συσκευές που ενισχύουν την καρδιακή συσταλτικότητα και καρδιοπνευμονική παράκαμψη μπορεί να χρειαστούν σε πολύ βαριές περιπτώσεις.

Η μεταμόσχευση καρδιάς είναι η τελευταία δυνατότητα θεραπείας. Στις ΗΠΑ, 11% με 37% των ασθενών με βαριά περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια υποβάλλονται σε μεταμόσχευση καρδιάς με καλά αποτελέσματα, αφού πρόκειται για ασθενείς νεαρής ηλικίας με πρόσφατη έναρξη της καρδιακής βλάβης και ελάχιστη βλάβη άλλων οργάνων. Αναφέρεται επιβίωση 75%-88% στα δυο έτη και 60% - 88% στα πέντε έτη (Keogh Macdonald et al., 1994; Rickenbacher et al., 1994).

Τοκετός σε έγκυες με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια

Η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια δεν είναι από μόνη της ένδειξη για άμεση καισαρική τομή. Παρόλο που αναπτύσσεται συνήθως κατά τη λοχεία, σε περίπτωση που παρουσιαστεί κατά την κύηση,

αφού σταθεροποιηθεί η ασθενής, πρέπει να σταθμιστούν οι κίνδυνοι και τα πλεονεκτήματα της άμεσης αποπεράτωσης του τοκετού.

Η μειωμένη καρδιακή παροχή μπορεί να επηρεάσει το έμβρυο. Όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις εμβρυϊκής υποξίας είναι προτιμότερο να σταθεροποιηθεί η καρδιαγγειακή κατάσταση της ασθενούς πριν την απόφαση για τοκετό. Κατά τον τοκετό είναι απαραίτητη η συνεργασία μαιευτήρων, καρδιολόγων, νεογνολόγων, αναισθησιολόγων και εντατικολόγων. Αν η καρδιακή κατάσταση της μητέρας δεν είναι βαρύτερα επιδεινωμένη ή δεν υπάρχουν εμβρυϊκές ή μαιευτικές ενδείξεις για καισαρική τομή, ο φυσιολογικός τοκετός είναι ασφαλέστερος, μιας και αυτός συνοδεύεται από μικρότερη ανακατανομή υγρών. Αντίθετα, η καισαρική τομή συνδέεται με αυξημένη παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης και μεγαλύτερη κατακράτηση υγρών.

Κατά τον φυσιολογικό τοκετό, η αναλγησία με επισκληρίδιο αναισθησία (George et al., 1997; Connolly et al., 1998), η πλάγια θέση της γυναίκας και η μείωση της προσπάθειας της επιτόκου κατά τον τοκετό είναι σημαντικοί παράγοντες που βοηθούν στη μείωση του καρδιακού έργου. Η τοποθέτηση ενός καθετήρα Swan-Ganz βοηθά στην καλύτερη παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης κατά τον τοκετό και στην άμεση περίοδο μετά από αυτόν. Η επισκληρίδιος αναισθησία στον τοκετό μειώνει τη συμπαθητική απάντηση στον πόνο, ελαττώνοντας έτσι την αύξηση του καρδιακού ρυθμού και την αγγειοσύσπαση. Ο υποβοηθούμενος κολπικός τοκετός στο 2ο στάδιο του τοκετού με τη χρησιμοποίηση εμβρουλικίας είναι αναγκαίος προκειμένου να αποφευχθεί η εξώθηση της επιτόκου.

Η καισαρική τομή θα πρέπει να εκτελείται μόνο λόγω μαιευτικών ενδείξεων. Η περιοχική αναισθησία αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αναισθησίας. Μπορεί όμως με ασφάλεια να χρησιμοποιηθεί και η γενική αναισθησία.

Επιδείνωση μπορεί να συμβεί αμέσως μετά τον τοκετό λόγω της ανακατανομής των υγρών στον ενδοαγγειακό χώρο, αν και οι μισές ασθενείς έχουν σημαντική βελτίωση της αριστερής καρδιακής λειτουργίας μετά τον τοκετό (Demakis et al., 1971).

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των γυναικών με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια δεν είναι καλή αν η αριστερή καρδιακή δυσλειτουργία δεν αποκατασταθεί σε διάστημα 6 μηνών μετά τον τοκετό. Σε αυτές τις γυναίκες αναφέρεται θνησιμότητα 85% σε διάστημα 5

ετών (Sutton et al., 1991; Pearson et al., 2000). Τα συχνότερα αίτια της θνησιμότητας είναι η αρρυθμία, η επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και η πνευμονική εμβολή.

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η φυσιολογική αποκατάσταση της αριστερής καρδιακής λειτουργίας αναμένεται σε ποσοστό 41-54 % των ασθενών εντός 6 μηνών μετά τον τοκετό (Elkayam et al., 2005; Chara et al., 2005). Στις υπόλοιπες ασθενείς παραμένει μόνιμη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Σε μελέτη 27 γυναικών με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια, οι ασθενείς που ανάρρωσαν πλήρως εντός 6 μηνών είχαν 100% πενταετή επιβίωση, ενώ στις γυναίκες με παραμένουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας η πενταετής επιβίωση ήταν μόνο 15% (Demakis et al., 1971).

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί ποιες από τις ασθενείς θα παρουσιάσουν βελτίωση. Η αποκατάσταση της αριστερής καρδιακής λειτουργίας είναι πιο πιθανή στις γυναίκες στις οποίες το αρχικό κλάσμα εξώθησης ήταν μεγαλύτερο του 30% (Elkayam et al., 2005). Άλλοι δείκτες που μπορεί να βοηθήσουν στην πρόγνωση είναι το μέγεθος της αριστερής κοιλίας και η λειτουργικότητά της στην αρχή της νόσου. Διάταση της αριστερής κοιλίας στη διαστολή μεγαλύτερη από 6cm και βραχύ κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 20% σχετίζονται με τριπλάσια πιθανότητα κακής αποκατάστασης της καρδιακής λειτουργίας. Με κακή πρόγνωση σχετίζεται επίσης η παραμονή των συμπτωμάτων για περισσότερο από 2 εβδομάδες, η ηλικία της ασθενούς (>30 έτη) και η πολυτοκία (Chara et al., 2005).

Το 4-6 % των γυναικών που δεν παρουσιάζουν βελτίωση σε 6 μήνες μετά τον τοκετό θα χρειαστούν μεταμόσχευση καρδιάς. Η επιβίωση μετά από μεταμόσχευση καρδιάς είναι 75%-88% στον πρώτο χρόνο, 60% στα πέντε χρόνια και 60% στα δέκα χρόνια και είναι παρόμοια με την επιβίωση γυναικών στις οποίες έγινε μεταμόσχευση καρδιάς για ιδιοπαθή διατακτική καρδιοπάθεια. Οι θάνατοι οφείλονται συνήθως σε λοιμώξεις λόγω της ανοσοκαταστολής που λαμβάνουν αυτές οι γυναίκες (Keogh Macdonald et al., 1994; Rickenbacher et al., 1994).

Τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια, δεν φαίνεται να έχουν ιδιαίτερα προβλήματα εκτός και αν γεννήθηκαν πρόωρα. Σε μια μελέτη αναφέρεται ποσοστό προωρότητας περίπου 20% (O'Connell et al., 1986).

Πρόγνωση μελλοντικών κηρίσεων

Η εμφάνιση της περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας

σε επόμενη εγκυμοσύνη είναι συχνή ακόμη και σε ασθενείς των οποίων η αριστερή καρδιακή λειτουργία είχε πλήρως αποκατασταθεί. Η αιτία μπορεί να είναι το ελαττωματικό συστολικό απόθεμα, το οποίο είναι εμφανές στη δοκιμασία ντοπουταμίνης (Lampert et al., 1997). Σε πρόσφατη μελέτη μετάξυ 35 εγκύων γυναικών με ιστορικό περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας και φυσιολογική καρδιακή λειτουργία στην αρχή της εγκυμοσύνης (κλάσμα εξώθησης >50%) αναφέρονται τα εξής αποτελέσματα: ποσοστό 6% παρουσίασε καρδιακά συμπτώματα και το 17% από αυτές παρουσίασαν επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η επιδείνωση της καρδιακής συσταλτικότητας παρέμεινε στο 9% των περιπτώσεων και μετά τον τοκετό αλλά καμία δεν απεβίωσε. Αντίθετα, οι γυναίκες με ευρήματα καρδιακής δυσλειτουργίας στην αρχή της εγκυμοσύνης (κλάσμα εξώθησης <50%) παρουσίασαν σημαντικές επιπλοκές κατά την κύηση: 50% είχαν καρδιακά συμπτώματα, 33% επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, 42% επίμονη καρδιακή βλάβη και η θνησιμότητα έφτασε το 25% (Elkayam et al., 2005). Άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία αναφέρουν παρόμοια αποτελέσματα (Silwa et al., 2004; Chara et al., 2005).

Το συμπέρασμα όλων των μελετών είναι ότι οι γυναίκες με ιστορικό περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας και στοιχεία ανεπαρκούς αποκατάστασης της καρδιακής λειτουργίας (κλάσμα εξώθησης <50%) πρέπει να αποφεύγουν μια επόμενη κύηση. Όμως, ακόμη και γυναίκες με φαινομενικά πλήρη αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο για επανεμφάνιση της νόσου και επιπλοκές, όπως η πτώση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και ο πρόωρος τοκετός (Elkayam et al., 2001; Elkayam, 2002).

Αν και η αιτιολογία της περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας δεν είναι ξεκάθαρη, φαίνεται ότι οι προδιαθεσικοί παράγοντες που υπήρχαν στην προηγούμενη εγκυμοσύνη και συνέβαλαν στην περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια πιθανόν να υπάρχουν και στις επόμενες κύσεις. Οι γυναίκες με ιστορικό περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, πρέπει να είναι ενήμερες σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους της επόμενης κύησης. Σε περίπτωση που είναι επιθυμητή μια ακόμη κύηση μετά από πλήρη ενημέρωση, η δοκιμασία με ντοπουταμίνη πριν τη σύλληψη μπορεί ίσως να μιμηθεί το καρδιαγγειακό φορτίο της κύησης (Lampert et al., 1997). Αν η γυναίκα έχει μειωμένη καρδιακή λειτουργία με τη χορήγηση ντοπουταμίνης, θα πρέπει να περιμένει κανείς και μειωμένη καρδιακή λει-

τουργία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Συμπέρασμα

Η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια είναι μία σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της κύησης με 20% ως 50% μητρική θνησιμότητα. Πρέπει να τη σκεφτόμαστε σε κάθε έγκυο γυναίκα ή γυναίκα που έχει πρόσφατα γεννήσει και αναφέρει δύσπνοια και οιδήματα. Τα συμπτώματά της δεν είναι ειδικά και μοιάζουν με τα φυσιολογικά συμπτώματα της κύησης. Η αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών απαιτεί ομάδα ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων (μαιευτήρων, καρδιολόγων, εντατικολόγων κ.λπ.) με εμπειρία στην αντιμετώπιση εγκύων γυναικών με σοβαρά καρδιακά προβλήματα, όπως είναι αυτό της περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας.

Peripartum Cardiomyopathy

Ath. Gkekak, N. Vitoratos

2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Aretaieio Hospital, Athens, Greece

Correspondence: N. Vitoratos

2nd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Aretaieio Hospital, Athens, Greece
76 Vas. Sofias str. - 11528 Athens, Greece
Tel.: +30 210-7286206
E-mail: nikolasvitoratos@yahoo.gr

Summary

Peripartum cardiomyopathy is a rare cardiac disorder which develops in the last month of pregnancy or within 5 months after delivery, and is associated with a high rate of maternal mortality. Peripartum cardiomyopathy is recognized as a distinct entity, different from preexisting cardiomyopathy that is worsened by the pregnancy. Its etiology is unknown, although several theories have been reported about its pathogenesis. The clinical symptoms are similar to other forms of congestive heart failure. Echocardiography is essential for the diagnosis, as well as the early diagnosis and treatment. Management of peripartum cardiomyopathy is essentially supportive. The prognosis in some cases is poor, and in such cases only the cardiac transplant has improved the prognosis.

Key words: peripartum cardiomyopathy, cardiomyopathy in pregnancy, pregnancy, heart failure

Βιβλιογραφία

- Ansari, A.A., Neckelmann, N., Wang, Y.C. et al. (1993) Immunologic dialogue between cardiac myocytes, endothelial cells, and mononuclear cells. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 68,208-214.
- Bates, S.M., Greer, I.A., Hirsh, J. et al. (2004) Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126,627S- 644S.
- Bozkurt, B., Villaneuva, F.S., Holubkov, R. et al. (1999) Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34,177-180.
- Brown, C.S. and Bertolet, B.D. (1998) Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178,409-414.
- Burch, G.E. and McDonald, C.D. (1971) Prolonged bed rest in the treatment of ischemic cardiomyopathy. *Chest*, 60,424-430.
- Chapa, J.B., Heiberger, H.B., Weinert, L. et al. (2005) Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet. Gynecol.* 105,1303-1308.
- Connelly, N.R., Chin, M.T., Parker, R.K. et al. (1998) Pregnancy and delivery in a patient with recent peripartum cardiomyopathy. *Int. J. Obstet. Anesth.* 7,38-41.
- Dao, Q., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R. et al. (2001) Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37,379-385.
- Demakis, J.G., Rahimtoola, S.H., Sutton, G.C. et al. (1971) Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, 44,1053-1061.
- Desai, D., Moodley, J. and Naidoo, D. (1995) Peripartum cardiomyopathy: Experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop. Doct.* 25,118-123.
- Elkayam, U., Akhter, M.W., Singh, H. et al. (2005) Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*, 111, 2050-2055.
- Elkayam, U., Tummala, P.P., Rao, K. et al. (2001) Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 344,1567-1571.
- Elkayam, U. (2002) Pregnant again after peripartum cardiomyopathy: to be or not to be? *Eur. Heart J.* 23,753-756.
- Farber, P.A. and Glasgow, L.A. (1970) Viral myocarditis during pregnancy: encephalomyocarditis virus infection in mice. *Am. Heart J.* 80,96-102.
- Felker, G.M., Jaeger, C.J., Klodas, E. et al. (2000) Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 140,785-791.
- Fett, J.D., Ansari, A.A., Sundstrom, J.B. et al. (2002) Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int. J. Cardiol.* 86,311-316.
- Ford, L., Abdullahi, A., Anjorin, F.I. et al. (1998) The outcome of peripartum cardiac failure in Zaria, Nigeria. *QJM.* 91,93-103.
- Frishman, W.H. (1998) Carvedilol. *N. Engl. J. Med.* 229,1759-1765.
- George, L.M., Gatt, S.P. and Lowe, S. (1997) Peripartum cardiomyopathy: Four case histories and a commentary on anaesthetic management. *Anaesth. Intens. Care*, 25,292-296.
- Gouley, B.A., McMillan, T.M. and Bellet, S. (1937) Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. *Am. J. Med. Sci.* 19,185-199.
- James, P.R. (2004) A review of peripartum cardiomyopathy. *Int. J. Clin. Pract.* 58,363-365.
- Kaufman, I., Bondy, R. and Benjamin, A. (2003) Peripartum cardiomyopathy and thromboembolism; anesthetic management and clinical course of an obese, diabetic patient. *Can. J. Anaesth.* 50,161-165.
- Keogh Macdonald, P., Spratt, P. et al. (1994) Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 13,202-207.
- Lampert, M.B., Hibbard, J., Weinart, L., et al. (1993) Peripartum heart failure associated with prolonged tocolytic therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168,493-495.
- Lampert, M.B., Weinert, L., Hibbard, J. et al. (1997) Contractile reserve in patient with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 176,189-195.
- Lange, L.G. and Schreiner, G.F. (1994) Immune mechanisms of cardiac disease. *N. Engl. J. Med.* 330,1129-1135.
- Lasinska-Kowara, M., Dudziak, M. and Suchorzewska, J. (2001) Two cases of postpartum cardiomyopathy initially misdiagnosed for pulmonary embolism. *Can. J. Anaesth.* 48,773-777.
- Lee, W. (1991) Clinical management of gravid women with peripartum cardiomyopathy. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 18,257-271.
- Lyden, D.C. and Huber, S.A. (1984) Aggravation of coxsackievirus, group B, type 3-induced myocarditis and increase in cellular immunity to myocyte antigens in pregnant Balb/c mice and animals treated with progesterone. *Cell. Immunol.* 87,462-472.
- Marin-Neto, J.A., Maciel, B.C., Urbanetz, L.L. et al. (1991) High output failure in patients with peripartum cardiomyopathy: a comparative study with dilated cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 121,134-140.
- McMullan, M.R., Moore, C.K. and O'Connell, J.B. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Hosp. Pract.* 28,89-104.
- Melvin, K.R., Richardson, P.J., Olsen, E.G. et al. (1982) Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 307,731-734.
- Midei, M.G., DeMent, S.H., Feldman, A.M. et al. (1990) Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation*, 81,922-928.
- O'Connell, J.B., Costanzo-Nordin, M.R., Subramanian, R.

- et al. (1986) Peripartum cardiomyopathy: clinical, hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8,52-56.
- Packer, M., Bristow, M.R., Cohn, J.N. et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 334,1349-1355.
- Packer, M., O'Connor, C.M., Ghali, J.K. et al. (1996) Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N. Engl. J. Med.* 335,1107-1114.
- Pearson, G.D., Veille, J.C., Rahimtoola, S. et al. (2000) Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA*, 283,1183-1188.
- Qasqas, S.A., McPherson, C., Frisman, W.H. et al. (2004) Cardiovascular pharmacotherapeutic consideration during pregnancy and lactation. *Cardiol. Rev.* 12,201-221, 240-260.
- Ravikishore, A.G., Kaul, U.A., Sethi, K.K. et al. (1991) Peripartum cardiomyopathy: Prognostic variables at initial evaluation. *Int. J. Cardiol.* 32,377-380.
- Rickenbacher, P.R., Rizeq, M.N., Hunt, S.A. et al. (1994) Long-term outcome after heart transplantation for peripartum cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 127,1318-1323.
- Rizeq, M.N., Rickenbacher, P.R., Fowler, M.B. et al. (1994) Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 74,474-477.
- Rolfe, M., Tang, C.M., Walker, R.W. et al. (1992) Peripartum cardiac failure in The Gambia. *J. Trop. Med. Hyg.* 95,192-196.
- Silwa, K., Foster, O., Zhanje, F. et al. (2004) Outcome of subsequent pregnancy in patients with documented peripartum cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 93,1441-1443, A10.
- Sliwa, K., Skudicky, D., Candy, G. et al. (2002) The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart. Fail.* 4,305-309.
- Sundstrom, J.B., Fett, J.D., Carraway, R.D. et al. (2002) Is peripartum cardiomyopathy an organ - specific autoimmune disease? *Autoimmun. Rev.* 1,73-77.
- Sutton, M.S., Cole, P., Plapper, M. et al. (1991) Effects of subsequent pregnancy on left ventricular function in peripartum cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 121,1776-1778.
- Tidswell, M. (2004) Peripartum cardiomyopathy. *Crit. Care Clin.* 20,777-788.
- Veille, J.C. (1984) Peripartum cardiomyopathies: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148,805-818.
- Whitehead, S.J., Berg, C.J. and Chang, J. (2003) Pregnancy-related mortality due to cardiomyopathy: United States 1991-1997. *Obstet. Gynecol.* 102,1326-1331.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 16/7/2007 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 1/10/2007