

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000265227





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΔΡΟΝΕΔΑΡΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ
ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΜΑΡΙΑ Γ. ΑΓΓΕΛΑΚΗ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2008



**"Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο
202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)"**



Ημερομηνία αίτησης της κ. Αγγελάκη Μαρίας: 7-5-2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 534^α/8-6-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κωλέττης Θεόφιλος Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μαλάμου –Μήτση Βασιλική Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσατσούλης Αγαθοκλής Καθηγητής Παθολογίας –Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 25-6-2004

«Συγκριτική Μελέτη της επίδρασης αμιωδαρώνης και δροναδερόνης στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πειραματική μελέτη»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 631^α/18-3-2008

Γουδέβενος Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας –Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μαλάμου –Μήτση Βασιλική	Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μιχάλης Λάμπρος	Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσατσούλης Αγαθοκλής	Καθηγητής Παθολογίας –Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωλέττης Θεόφιλος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσούρας Χρήστος	Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Φωτόπουλος Ανδρέας	Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 16-4-2008

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



Γραμματέας της Σχολής

Α. ΤΣΑΓΓΑΛΑ



Αφιερωμένη
στους γονείς μου
Γεώργιο και Φρειδερίκη
ως ένα μικρό δείγμα της ευγνωμοσύνης μου.



Ευχαριστώ θερμά όλους όσους με βοήθησαν να ξεκινήσω και να ολοκληρώσω την εργασία και ιδιαίτερα:

Τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Θεόφιλο Κωλέττη, την Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας κ. Βασιλική Μαλάμου-Μήτση, τον Καθηγητή Παθολογίας Ενδοκρινολογίας κ. Αγαθοκλή Τσατσούλη, για την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση τους, το αμέριστο και καθημερινό ενδιαφέρον τους, την πολύτιμη γνώση και εμπειρία που μου προσέφεραν σε όλο το διάστημα της ερευνητικής μου πορείας.

Τον κ. Ανδρέα Φωτόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής για τη συνδρομή στη διεξαγωγή της έρευνας με τη μέτρηση στο περιφερικό αίμα των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών, των θυρεοειδικών αντισωμάτων και των επιπέδων των κατεχολαμινών. Τον κ. Δημήτρη Τσαλικάκη για την επεξεργασία και εκτίμηση των καταγραφών των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας με τη βοήθεια λογισμικού που δημιούργησε ο ίδιος. Τους συναδέλφους μου κ. Γιάννη Μπαλτογιάννη και κ. Αγαθόκλεια Μήτση για την υπομονή τους να με εκπαιδεύσουν πάνω στις πειραματικές τεχνικές. Τους συνεργάτες μου κ. Παναγιώτη Λέκκα, κ. Ευτυχία Καπάτου και κ. Αναστασία Αλεβιζάτου για τις στιγμές που μοιραστήκαμε μαζί στο εργαστήριο τα τρία αυτά χρόνια.

Την υπεύθυνη συντονισμού και οργάνωσης των πειραμάτων κ. Ελένη Γκόγκα για την αμέριστη συμπαράσταση, αλλά κυρίως για τη πολύτιμη φιλία της.

Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου Γεώργιο και Φρειδερίκη καθώς και την αδελφή μου, Λαμπρινή, για την ηθική και οικονομική στήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παραμένει σημαντική αιτία θνητότητας και νοσηρότητας για πολλές χώρες, ανάμεσα στις οποίες συγκαταλέγεται και η Ελλάδα. Ένα μεγάλο ποσοστό των θανάτων που προκαλούνται από το οξύ έμφραγμα αποδίδεται σε κοιλιακές αρρυθμίες, δηλαδή σε κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή.

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

Η ανάγκη για πιο ολοκληρωμένες θεραπευτικές λύσεις, οδήγησε την έρευνα παγκοσμίως στην αναζήτηση νέων φαρμακευτικών ουσιών. Η δρονεδαρόνη, το αποϊωδιομένο προϊόν της αμιωδαρόνης, παρασκευάστηκε με το σκοπό αυτό, τη μελλοντική ίσως αντικατάσταση της αμιωδαρόνης. Η δομική ομοιότητα των δύο ουσιών μπορεί να συνεπάγεται και παρόμοιες αντιαρρυθμικές ιδιότητες. Η δρονεδαρόνη ωστόσο ευρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση τόσο όσον αφορά στην αποτελεσματικότητά της, όσο και στο ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η μελέτη αυτή φιλοδοξεί να δώσει απαντήσεις σε ερωτήματα όπως, τον πιθανό ρόλο που μπορεί να έχει η δρονεδαρόνη και η αμιωδαρόνη στην οξεία ισχαιμία του



μυοκαρδίου και τη δράση της δρονεδαρόνης και της αμιωδαρόνης στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος.

Η συγκεκριμένη μελέτη συμβάλλει, στο βαθμός που το κατορθώνει, στην εξέλιξη της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	σελ.1
1. Ιστορική αναδρομή.....	σελ. 1
2. Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο μυοκάρδιο	σελ.2
3. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου.....	σελ.5
3.1 Εισαγωγή.....	σελ.5
3.2 Επιδημιολογία	σελ.6
3.3 Οι ισχαιμικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου	σελ.7
3.4 Μεταβολικές διαταραχές και ιοντικές μεταβολές συνέπεια της ισχαιμίας ..	σελ.8
3.5 Ο ρόλος του μεγέθους του εμφράγματος στην εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων	σελ.11
4. Οι μηχανισμοί πρόκλησης των καρδιακών αρρυθμιών μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	σελ.11
4.1. Το δυναμικό ενέργειας.....	σελ.11
4.2. Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και η συχνότητα διέγερσης του κυττάρου.....	σελ.18
4.3. Κατά τόπους διαφορές στη μορφολογία και τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο κοιλιακό μυοκάρδιο	σελ.19
4.4. Διεγερσιμότητα, ανερεθιστότητα και αγωγιμότητα	σελ.20
4.5. Οι μηχανισμοί γένεσης των αρρυθμιών	σελ.23
4.5.1 Ανώμαλη παραγωγή του ερεθίσματος (φυσιολογικός και παθολογικός αυτοματισμός, πυροδοτούμενη δραστηριότητα).....	σελ.23
4.5.2 Διαταραχές στην αγωγή του ερεθίσματος - ο μηχανισμός της επανεισόδου.....	σελ.27



5. Οι κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες ως επιπλοκή της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου	σελ.28
5.1. Επιδημιολογία	σελ.29
5.2. Η προγνωστική αξία των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών στην επιβίωση των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.	σελ.30
5.3. Ο χρόνος εμφάνισης των κοιλιακών αρρυθμιών μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	σελ.31
5.4. Ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές απότοκες της ισχαιμίας	σελ.32
5.5. Ανά φάση οι μηχανισμοί πρόκλησης των αρρυθμιών μετά από οξεία ισχαιμία...	σελ.37
6. Στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.	σελ.38
6.1. Φαρμακευτική αγωγή χωρίς αντιαρρυθμική δράση	σελ.39
6.2. Φαρμακευτική αγωγή με ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες	σελ.39
6.3. Μηχανικά μέσα - αυτόματοι απινιδιστές	σελ.50
7. Η αμιωδαρόνη	σελ.51
7.1. Φαρμακολογία – φαρμακοκινητική	σελ.52
7.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλα όργανα εκτός της καρδιάς	σελ.55
7.3. Οι δράσεις της αμιωδαρόνης.....	σελ.57
7.3.1. Η αντιαρρυθμική δράση(στην οξεία και στην χρόνια χορήγηση)	σελ.58
7.3.2. Αμιωδαρόνη και θυρεοειδικές ορμόνες	σελ.68
7.3.3. Η ανταδρενεργική δράση της αμιωδαρόνης	σελ.73
7.3.4. Αμιωδαρόνη και γονίδια	σελ.77
7.3.5. Άλλες δράσεις της αμιωδαρόνης	σελ.78
7.4. Δεσεθυλ – αμιωδαρόνη	σελ.79



8. Η δρονεδαρόνη	σελ.80
8.1. Η φαρμακολογία – φαρμακοκινητική	σελ.81
8.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες και ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου.....	σελ.82
8.3. Η ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της δρονεδαρόνης.....	σελ.85
8.3.1. Η αντιαρρυθμική δράση της δρονεδαρόνης.....	σελ.85
8.3.2. Οι μηχανισμοί αντιαρρυθμικής δράσης της δρονεδαρόνης.....	σελ.87
9. Οι σκοποί της μελέτης.....	σελ.92

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....σελ.95

1. Υλικά και μέθοδοι.....	σελ.95
1.1 Επιλογή του πειραματικού μοντέλου	σελ.95
1.2 Η ανατομία της στεφανιαίας κυκλοφορίας στους επίμυες.....	σελ.96
1.3 Το πειραματικό πρότυπο.....	σελ.96
1.4 Η χορήγηση των φαρμάκων	σελ.100
1.5 Αναισθησία	σελ.101
1.6 Η τεχνική πρόκλησης του εμφράγματος.....	σελ.102
1.7 Ανάλυση των αρρυθμιών της οξείας φάσης.	σελ.103
1.8 Η λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος και η αφύπνιση.....	σελ.105
1.9 Η ανάλυση των αρρυθμιών	σελ.106
1.10 Η μέτρηση της καρδιακής συχνότητας.....	σελ.110
1.11 Μονοφασικά δυναμικά ενέργειας.....	σελ.111
1.12 Ευθανασία και μέτρηση του μεγέθους του εμφράγματος.....	σελ.119
1.13 Η μέτρηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα.	σελ.121
1.14 Στατιστική ανάλυση	σελ.122



III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	σελ.125
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ.143
VI. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	σελ.165
VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ.167
VIII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	σελ.169
IX. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....	σελ.173
X. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	σελ.177



Συντομογραφίες

Anti-Tgn= αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης

Anti-TPO= αντισώματα κατά της θυρεοειδικής περοξειδάσης

ICa- L= μακράς διάρκειας τύπου L ρεύμα του ασβεστίου

IK= βραδύ επανορθωτικό ρεύμα καλίου

IK1= εσώστροφο επανορθωτικό ρεύμα καλίου

IKr= η ταχεία συνιστώσα του βραδέως επανορθωτικού ρεύματος του καλίου

IKs= η αργή συνιστώσα του βραδέως επανορθωτικού ρεύματος του καλίου

I K⁺-ATP= ATP ευαίσθητοι διάλυτοι καλίου

I K⁺(Na⁺)= Na⁺ ευαίσθητοι διάλυτοι καλίου

INa⁺-K⁺= το ρεύμα της αντλίας νατρίου- καλίου

INa= γρήγορο εσώστροφο ρεύμα του νατρίου

Ito = παροδικό εξώστροφο ρεύμα

ΑΚΘ= αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

ΒΣ = βάρος σώματος

δε= διάστημα εμπιστοσύνης

ΔΔΕ= διάρκεια του δυναμικού ενέργειας-

ΔΔΕ90%= = διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης

ΝΥΗΑ=

ΟΕΜ= οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΣΚΘ= σχετικός κίνδυνος θανάτου

ΣΝ= στεφανιαία νόσο

σκ= σχετικός κίνδυνος

T4= θυροξίνη

T3= τριιωδοθυρονίνη

TSH= θυρεοειδοτρόπος ορμόνη

T4/T3= ο λόγος θυροξίνης προς τριιωδοθυρονίνη

rT3= ανάστροφη τριιωδοθυρονίνη



Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ιστορική αναδρομή

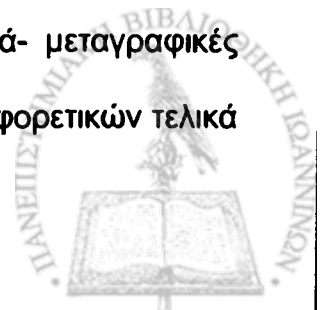
Για περισσότερο από χίλια χρόνια, οι Ευρωπαίοι επιστήμονες θεωρούσαν ότι η καρδιά είναι η πηγή θερμότητας του ανθρώπινου σώματος. Πρώτος ο William Harvey απέδειξε ότι, το μυώδες αυτό όργανο λειτουργεί πρωτίστως ως αντλία. Η θεώρηση αυτή της καρδιάς επέτρεψε στους ανατόμους του 18^{ου} και 19^{ου} αιώνα να καταλάβουν καλύτερα τις διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας που σχετίζονται με τη λειτουργία της ως αντλία. Μόλις το 1950, η σε βάθος μελέτη της καρδιακής λειτουργίας άρχισε να εμπλουτίζεται με τις νέες απόψεις για τις βιοχημικές και βιοφυσικές ιδιότητες του μυοκαρδιακού κυττάρου. Οι εξελίξεις στη μοριακή βιολογία στο τέλος του 20^{ου} αιώνα, έδωσαν τη δυνατότητα να καταλάβουμε, πως μια διαταραχή στο επίπεδο της σύνθεσης των πρωτεϊνών μπορεί να επηρεάσει τη καρδιακή λειτουργία στο σύνολό της. Οι μελέτες αυτές αποκάλυψαν μια εξαιρετικά περίπλοκη μοριακή δομή που οργανώνει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς και επιτρέπει τη βέλτιστη μηχανική απόδοση της αντλίας (1).



2. Η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο μυοκάρδιο.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν σημαντική επίδραση στην καρδιά και γενικότερα στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, τόσο προς την κατεύθυνση του υπέρ- όσο και του υπο- θυρεοειδισμού, μεταβάλλουν σημαντικά τη λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων, προκαλώντας τη γένεση πολλών συμπτωμάτων. Σε μοριακό και σε κυτταρικό επίπεδο, οι θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζουν τη λειτουργία του μυοκαρδίου είτε δρώντας απευθείας, είτε μεταβάλλοντας την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Στην δεύτερη περίπτωση, οι θυρεοειδικές ορμόνες επιτείνουν ή αναστέλλουν τη μεταγραφή γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση πρωτεϊνών που δομούν το μυοκάρδιο ή μεσολαβούν σημαντικές λειτουργίες του. Πιο συγκεκριμένα, η τριϊωδοθυρονίνη (T3) εισέρχεται στο κύτταρο μέσω ειδικών μεταφορέων- πόρων που υπάρχουν στην κυτταρική του μεμβράνη. Στη συνέχεια, η T3 συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται στο πυρήνα του κυττάρου (θυρεοειδικοί υποδοχείς- Thyroid receptors TR). Οι υποδοχείς λειτουργούν ως ρυθμιστές, ενεργοποιώντας ή αναστέλλοντας, τη μεταγραφή των γονιδίων. Το σύμπλεγμα T3 και υποδοχέα, μαζί και με κάποιους άλλους παράγοντες, θα συνδεθεί ή όχι σε συγκεκριμένα σημεία του γενετικού υλικού (DNA), που ονομάζονται 'εκκινητές θυρεοειδο-εξαρτώμενων γονιδίων' και βρίσκονται εγγύς της περιοχής που είναι υπεύθυνη για την έναρξη της μεταγραφής του γονιδίου. Το τελικό αποτέλεσμα της όλης διαδικασίας είναι η τροποποίηση της έκφρασης του συγκεκριμένου γονιδίου (2).

Υπάρχουν διάφορες μορφές πυρηνικών θυρεοειδικών υποδοχέων. Όλοι τους ανεξαιρέτως προέρχονται από την έκφραση δύο γονιδίων, το TRα και το TRβ. Τα παράγωγα της έκφρασης αυτών των γονιδίων υπόκεινται σε μετά- μεταγραφικές τροποποιήσεις, που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφορετικών τελικά

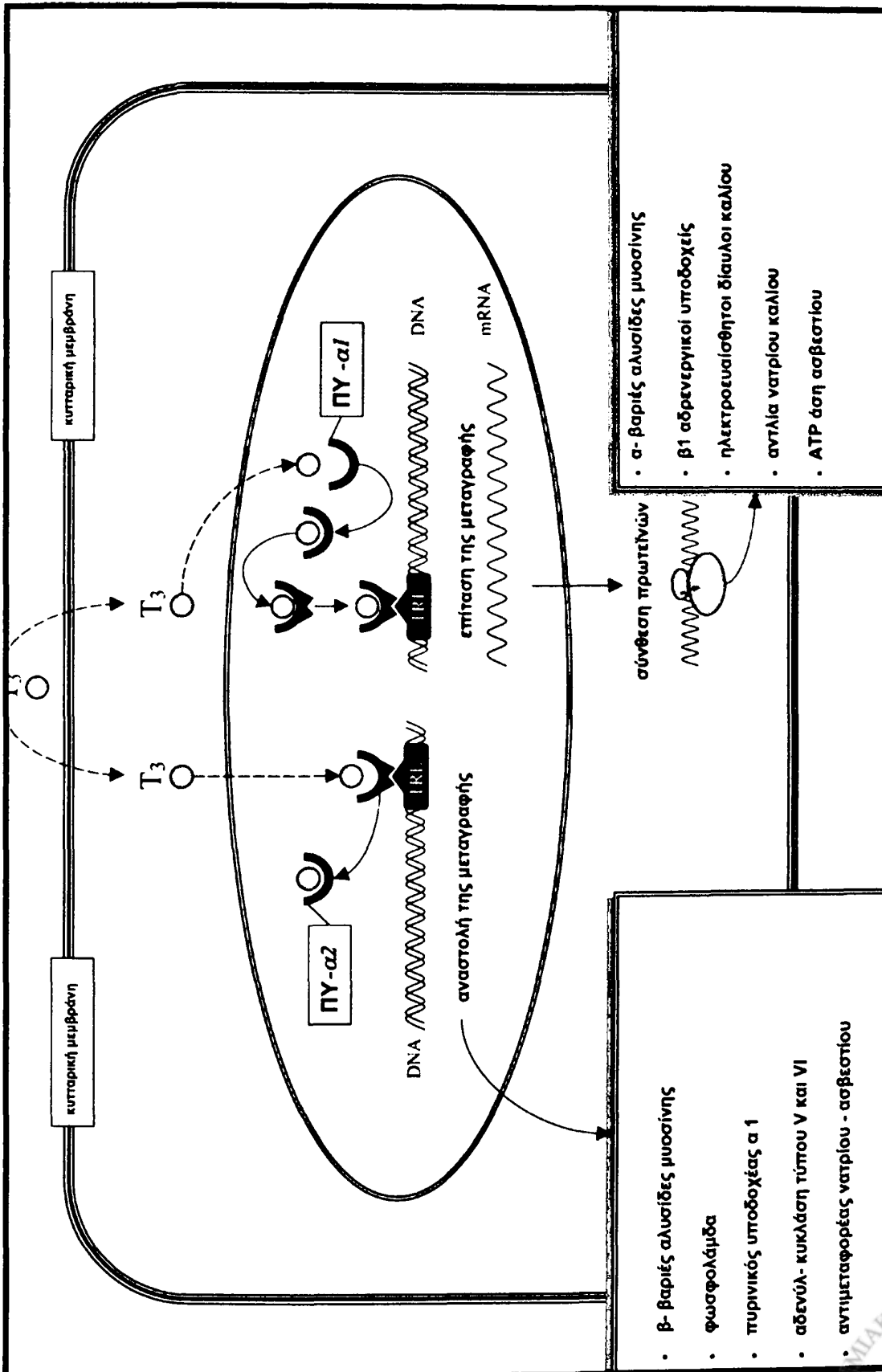


υποδοχέων. Από το γονίδιο TRα προέρχονται οι υποδοχείς TRα-1 και TRα-2. Ο τελευταίος δεν μπορεί να δεσμεύσει την T3 και πιθανόν να ανταγωνίζεται τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών. Οι υποδοχείς TRβ-1, TRβ-2 και TRβ-3 προέρχονται αντίστοιχα από το γονίδιο TRβ. Ανάλογα με τον ιστό, διαφορετικοί υποδοχείς παίζουν πρωτεύοντα ρόλο. Οι υποδοχείς TRα-1 και TRβ-1 είναι κυρίως υπεύθυνοι για τη δέσμευση της T3 στο μυοκάρδιο. Ο TRα-1 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας (3, 4).

Τα γονίδια που βρίσκονται κάτω από το ρυθμιστικό έλεγχο των θυρεοειδικών ορμονών, κωδικοποιούν πρωτεΐνες ιδιαίτερα σημαντικές για την καλή λειτουργία της καρδιάς. Σε αυτές ανήκουν οι α και β βαριές αλυσίδες τη μιοσίνης, οι πρωτεΐνες του σαρκοπλασματικού δικτύου που είναι υπεύθυνες για το μεταβολισμό του ασβεστίου (όπως η Ca^{+2} -ΑΤΡάση και η φωσφολάμδα), η αντλία νατρίου καλίου, ο ανταλλαγέας νατρίου ασβεστίου και κάποιοι διάλυτοι καλίου (2, 4). Κάποιες από αυτές υπόκεινται στο θετικό και άλλες στον αρνητικό έλεγχο των θυρεοειδικών ορμονών (εικόνα 1)



Εικόνα 1: η δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο μυοκάρδιο



Οι θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζουν τη συσταλτικότητα και την αγωγιμότητα του μυοκαρδίου κατά τέτοιο τρόπο που δεν δικαιολογείται μόνο από τη δράση των ορμονών στην έκφραση των γονιδίων. Αυτή η δράση των θυρεοειδικών ορμονών δεν είναι αμελητέα. Παράδειγμα δράσης των θυρεοειδικών ορμονών που δεν συνδέεται με την έκφραση των γονιδίων, είναι η αρχική αύξηση του αριθμού των β αδρενεργικών υποδοχέων μετά από χορήγηση της T3. Οι Vassy και συνεργάτες (5) διαπίστωσαν ότι η πρώιμη αύξηση των β υποδοχέων δεν οφείλεται στην αυξημένη σύνθεση πρωτεΐνης, αλλά σε μεταβολές στο ρυθμό «ανακύκλωσης» των υποδοχέων στην επιφάνεια του κυττάρου.

3. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου

3.1. Εισαγωγή

Οι ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου μπορούν καλυφθούν μόνο μέσα από την οδό του αερόβιου μεταβολισμού, με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η απρόσκοπτη και η συνεχής παροχή οξυγόνου στον καρδιακό μύ. Για το λόγο αυτό, η απόφραξη κάποιου στεφανιαίου αγγείου οδηγεί άμεσα στην απώλεια της λειτουργίας του μυοκαρδίου και εντός λίγων ωρών επιφέρει τον κυτταρικό θάνατο (6). Η ισχαιμία του μυοκαρδίου συνιστά μία από τις πρώτες αιτίες θανάτου σε όλες τις προηγμένες χώρες του κόσμου και πολύ συχνά ευθύνεται για την χαμηλή ποιότητα ζωής πολλών ανθρώπων.



3.2. Επιδημιολογία

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος τόσο στη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Παρόλα αυτά, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παραμένει το πιο σημαντικό πρόβλημα στο χώρο της δημόσιας υγείας σε όλες τις προηγμένες χώρες του κόσμου. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, 1.5 εκατομμύρια άνθρωποι κάθε χρόνο παθαίνουν από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Πριν από την εφαρμογή της θρομβολυτικής θεραπείας, το 15% των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πέθαινε τα πρώτα 2,5 έτη και στις 3 από τις 4 περιπτώσεις η αιτία θα ήταν κάποια διαταραχή του καρδιακού ρυθμού. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι για το ίδιο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, η συνολική θνητότητα μετά την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου και η θνητότητα που σχετίζεται με αρρυθμίες ειδικότερα έχουν μειωθεί στο 5% και 2% αντίστοιχα. Μια σειρά από μελέτες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποδεικνύουν ότι η συνολική επίπτωση των προκαλούμενων από αρρυθμίες θανάτων τον πρώτο χρόνο ήταν 5% και το δεύτερο 9%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους καρδιακούς θανάτους που δεν σχετίζονται με τις αρρυθμίες είναι 4 και 7% αντίστοιχα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι παρόλο που η θνητότητα μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει μειωθεί σημαντικά, η αναλογία των αρρυθμιολογικών θανάτων σε σχέση με τους άλλης καρδιακής αιτιολογίας θανάτους παραμένει σταθερή (6, 7).



3.3. Οι ισχαιμικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου

- σε μορφολογικό επίπεδο

Αρχικά, η ισχαιμική περιοχή αποκτά οίδηματώδη και ωχρή χροιά. Δεκαοχτώ με τριάντα έξι ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας, η περιοχή χρωματίζεται πορφυρομέλανη λόγω των ερυθροκυττάρων που εγκλωβίζονται στο έμφρακτο, ενώ στην επικαρδιακή επιφάνεια των διατοιχωματικών εμφράκτων γίνονται ορατά ορο-ινώδη εξιδρωματικά στοιχεία. Μετά τις σαράντα οκτώ ώρες, το έμφρακτο χρωματίζεται πλέον γκρι και η διήθηση από ουδετερόφιλα στην περιφέρεια της ισχαιμικής περιοχής απεικονίζεται ως κίτρινη γραμμή. Αυτή η εξωτερική ζώνη, σιγά-σιγά επεκτείνεται και εντός λίγων ημερών θα έχει καταλάβει ολόκληρο το έμφρακτο (8).

- σε κυτταρικό επίπεδο

Τις πρώτες πέντε με έξι ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας, δεν παρατηρούνται ουσιώδεις αλλοιώσεις με το οπτικό μικροσκόπιο. Αλλοιώσεις, όπως η επιμήκυνση και η κυματοειδής πορεία των νεκρωμένων μυοκαρδιακών ινών, που περιγράφονται από τα πρώτα λεπτά της ισχαιμίας δεν είναι παθογνωμικές. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο όμως παρατηρείται εξαφάνιση του περιπυρηνικού γλυκογόνου (από τα πρώτα 5 λεπτά) και περιφερική διάταξη της χρωματίνης (στα πρώτα 30 λεπτά), διόγκωση και ρήξη μιτοχονδρίων και τέλος εκφύλιση των μυοϊνιδίων. Μεταξύ 12^{ης} και 24^{ης} ώρας, στο οπτικό μικροσκόπιο παρατηρούνται οι αλλοιώσεις της πηκτικής νέκρωσης. Το φαινόμενο αυτό συνίσταται στην έντονη συγκέντρωση ηωσινόφιλων στην περιοχή που ισχαιμεί, στην κοκκιώδη εμφάνιση του κυτταροπλάσματος και στην πυρηνική πύκνωση ή καρυόλυση. Στις επόμενες μέρες, η περιοχή διηθείται από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (9).



3.4. Μεταβολικές διαταραχές και ιοντικές μεταβολές συνέπεια της ισχαιμίας

Τα επίπεδα του οξυγόνου στο μυοκάρδιο εκμηδενίζονται μέσα σε λίγα λεπτά από την διακοπή της αιμάτωσης της περιοχής. Πολύ γρήγορα λοιπόν, ο οξειδωτικός μεταβολισμός εκτρέπεται σε αναερόβιο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων του ATP και την ταυτόχρονη αύξηση του ADP και του γαλακτικού οξέος στο μυοκάρδιο. Προς την κατεύθυνση αυτή συμβάλλει και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, αμέσως μετά τη διακοπή της αιματικής ροής παρατηρείται αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών στην κυκλοφορία. Μετά από 10 λεπτά ισχαιμίας περίπου, παρατηρούνται και αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στον ιστό, λόγω της μειωμένης επαναπρόσληψης τους από τις απολήξεις των νευρώνων. Η διέγερση του συμπαθητικού επιταχύνει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου, την πρόσληψη της γλυκόζης και τη γλυκόλυση στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Επιπλέον, ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού επιτείνει την απελευθέρωση των λιπαρών οξέων από τα τριγλυκερίδια. Καθώς το ισχαιμικό μυοκάρδιο δεν είναι σε θέση να τα επεξεργαστεί μέσα από τους μηχανισμούς της οξειδωσης, τα λιπαρά οξέα και τα παράγωγα αυτών αθροίζονται στο μυοκάρδιο. Οι μεταβολές αυτές έχουν άμεση συνέπεια στη λειτουργία του μυοκαρδίου, όπως για παράδειγμα στη συσταλτικότητα (6, 10, 11).

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, το κάλιο είναι πρωτίστως ενδοκυττάριο ιόν. Οι υψηλές ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις του καλίου εξασφαλίζονται χάρη στη λειτουργία της αντλίας νατρίου καλίου και τη μεταφορά του καλίου στο εσωτερικό του κυττάρου ενάντια στην υπάρχουσα ηλεκτροχημική κλίση. Η ισορροπία αυτή διαταράσσεται πολύ γρήγορα σε συνθήκες ισχαιμίας. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης του εξωκυττάριας καλίου. Το φαινόμενο αυτό εξελίσσεται σταδιακά. Η αύξηση των συγκεντρώσεων του εξωκυττάριας καλίου δεν είναι



ομοιόμορφη σε όλο το προσβεβλημένο από την ισχαιμία μυοκάρδιο. Υψηλότερες συγκεντρώσεις καλίου παρατηρούνται στο κέντρο του εμφράκτου σε σχέση με την περιφέρεια και στα υποεπικαρδιακά στρώματα του μυοκαρδίου σε σχέση με τα υπενδοκαρδιακά (10, 11).

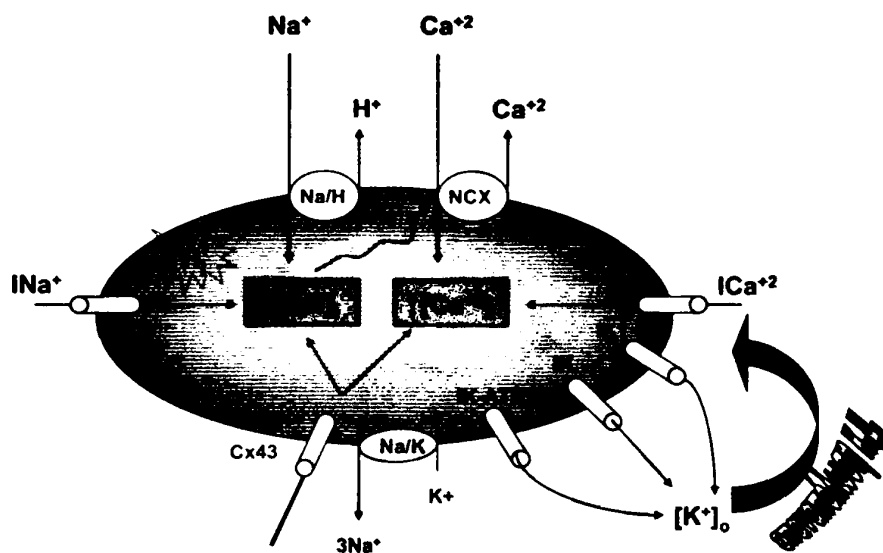
Μετά τα πρώτα 30 λεπτά, όταν πλέον οι κυτταρικές αλλοιώσεις λόγω της ισχαιμίας δεν είναι αναστρέψιμες και ξεκινά η διαδικασία οργάνωσης του εμφράκτου, οι μεταβολικές αλλαγές λαμβάνουν χώρα με πιο αργούς ρυθμούς. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από τα εξής: α. τα χαμηλά επίπεδα φωσφορικών δεσμών υψηλής ενέργειας (επίπεδα φωσφοκρεατινίνης κάτω από το 2% και ATP κάτω από το 10% του φυσιολογικού), β. τα χαμηλά νουκλεοτιδικά αποθέματα του κυττάρου σε αδερίνη, που αποτελούνται κυρίως από μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP), γ. την αναστολή του αναερόβιου μεταβολισμού, δ. το χαμηλό pH και την περιορισμένη συγκέντρωση γλυκογόνου στο κύτταρο, ε. τις υψηλές συγκεντρώσεις ινοσίνης και υποξανθίνης, προϊόντα του μεταβολισμού της αδενοσίνης, σ. και τέλος το υψηλό οσμωτικό φορτίο για το κύτταρο, κυρίως λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων του γαλακτικού οξέος (10, 12).

Μεταβολές παρατηρούνται στο στάδιο αυτό και στις συγκεντρώσεις των ιόντων. Η αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων καλίου συνεχίζεται μονοτονικά, τουλάχιστον για την πρώτη ώρα της ισχαιμίας, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται μείωση των συγκεντρώσεων του στο κύτταρο. Τέλος, αύξηση παρουσιάζουν τα ενδοκυττάρια επίπεδα νατρίου και ασβεστίου (εικόνα 2). Το νάτριο αθροίζεται στο κύτταρο λόγω της μειωμένης προς τα έξω ενεργητικής μεταφοράς του, αλλά και λόγω της αυξημένης παθητικής μετακίνησής του στο εσωτερικό του κυττάρου. Ο συνδυασμός της αναστολής στη λειτουργία της αντλίας νατρίου καλίου, της ενεργοποίησης των γρήγορων διαύλων νατρίου από τη λυσοφωσφατιδοχολίνη και της μεταφοράς της



περίσσειας πρωτονίων προς τα έξω μέσω του αντιμεταφορέα πρωτονίων- νατρίου επιφέρουν την υπερφόρτωση του κυττάρου με νάτριο. Οι αυξημένες ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις νατρίου εκτρέπουν τη λειτουργία του αντιμεταφορέα νατρίου ασβεστίου, με συνέπεια τη συγκέντρωση ασβεστίου στο κύτταρο. Προς την κατεύθυνση αυτή συμβάλλουν ακόμη η μειωμένη επαναπρόσληψη του ενδοκυττάρια ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο, η είσοδος ασβεστίου στο κύτταρο μέσω διαύλων της πλασματικής μεμβράνης και η αποδέσμευση του ασβεστίου από διάφορες θέσεις στο κυτταρόπλασμα και τα μιτοχόνδρια από τα ιόντα υδρογόνου (10, 11).

Εικόνα 2: Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τις μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ιόντων μετά από οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου.



Τα ερωτηματικά υποδεικνύουν υποθετικούς μηχανισμούς. Cx43: κονεξίνη-43, $[H^+]_i$: η ενδοκυττάρια συγκέντρωση πρωτονίων, IK^+ : το βραδύ επανορθωτικό ρεύμα καλίου, IK^+,ATP : οι ATP ευαίσθητοι δίαυλοι καλίου, IK^+1 : το εσώστροφο επανορθωτικό ρεύμα



καλίου, INa^+ : το γρήγορο ρεύμα νατρίου, Na^+/H^+ : ο ανταλλαγέας νατρίου πρωτονίων, NCX : ο ανταλλαγέας νατρίου ασβεστίου, $[\text{K}^+]_o$: η εξωκυττάρια συγκέντρωση καλίου,

3.5. Ο ρόλος του μεγέθους του εμφράγματος στην εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων

Εμφράγματα που καταλαμβάνουν μόλις το 8% της μάζας της αριστερής κοιλίας, είναι ικανά να περιορίσουν τη διαστολική διατασιμότητα της κοιλότητας. Όταν το σχετικό μέγεθος του εμφράγματος ξεπερνά το 15%, παρατηρούνται μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας καθώς και αύξηση των τελο-διαστολικών όγκων και πιέσεων που αναπτύσσονται. Όταν το προσβεβλημένο από την ισχαιμία κοιλιακό μυοκάρδιο είναι της τάξης του 25%, γίνονται ορατά τα σημεία της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας. Σε περίπτωση που το ποσοστό αυτό φτάσει στο 40% και παραπάνω, η αριστερή κοιλία αδυνατεί να αντεπεξέλθει στις απαιτήσεις και εκδηλώνεται καρδιογενής καταπληξία με κατάληξη πολύ συχνά το θάνατο (8).

4. Οι μηχανισμοί πρόκλησης των καρδιακών αρρυθμιών μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

4.1. Το δυναμικό ενέργειας

Η διατήρηση μιας σταθερής διαφοράς δυναμικού μεταξύ του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου χώρου (*δυναμικό ηρεμίας*), είναι χαρακτηριστικό όλων των ζωντανών κυττάρων. Το φαινόμενο της διεγερσιμότητας αντίθετα, εμφανίζεται μόνο σε εξειδικευμένα κύτταρα [νευρικά, μυϊκά και εκκριτικά κύτταρα] και συνδέεται με τη



δυνατότητα εξάπλωσης των μεταβολών του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης σε ολόκληρη την επιφάνεια του κυττάρου. Η κατανομή των ιόντων στον ενδοκυττάριο και στον εξωκυττάριο χώρο κάτω από συνθήκες ηρεμίας φαίνεται εν συντομία στον πίνακα που ακολουθεί. Βασική προϋπόθεση για να παραχθεί το δυναμικό ενέργειας αποτελεί η άνιση κατανομή των ιόντων κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης (πίνακας 1). Μια σειρά από διαδικασίες που έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταφορά ιόντων, λαμβάνουν χώρα ώστε να επιτευχθούν οι συγκεκριμένες συγκεντρώσεις ενάντια σε ότι επιβάλλει η ηλεκτροχημική ισορροπία της κυτταρικής μεμβράνης (13). Η παραγωγή του δυναμικού ενέργειας χαρακτηρίζεται από σαφή και επαναλαμβανόμενα ηλεκτροχημικά φαινόμενα που προκαλούν μεταβολές της διαπερατότητας της μεμβράνης για τα ιόντα του νατρίου, του καλίου και του ασβεστίου κυρίως (14).

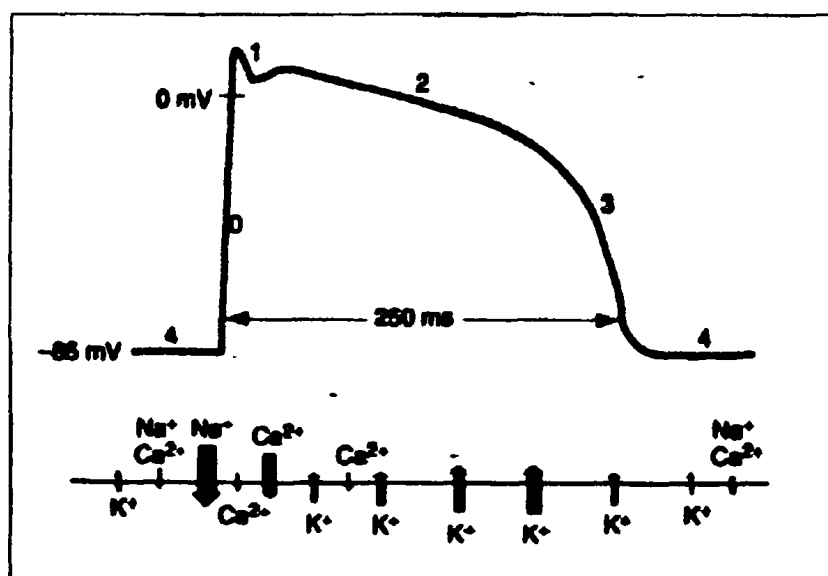
Πίνακας 1: ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια συγκέντρωση ιόντων στον καρδιακό μυ

Ιόν	Εξωκυττάρια συγκέντρωση (mM)	Ενδοκυττάρια συγκέντρωση (mM)	Δυναμικό ισορροπίας (mV)
Na ⁺	145	20	+52
K ⁺	4	135	-92
Ca ²⁺	2	10 ⁻⁴	+129
Cl ⁻	120	10	-64



Το δυναμικό ενέργειας των μυοκαρδιακών κυττάρων χωρίζεται σε πέντε επιμέρους φάσεις (πίνακας 2, εικόνα 3). Με τον όρο δυναμικό ενέργειας αναφερόμαστε από τη φάση 0 έως τη φάση 3, ενώ η επαναπόλωση περιλαμβάνει τη φάση 1 έως και τη φάση 3 του δυναμικού του κυττάρου (15).

Εικόνα 3: οι φάσεις του δυναμικού ενέργειας



Πίνακας 2: οι φάσεις του δυναμικού ενέργειας.

Φάση 0	Η εκπόλωση
Φάση 1	Η αρχική - γρήγορη επαναπόλωση
Φάση 3	Η τελική επαναπόλωση
Φάση 4	Το δυναμικό ηρεμίας

Η φάση 4 αντιστοιχεί στο δυναμικό της κυτταρική μεμβράνης κατά τη διάρκεια της διαστολής. Στα κύτταρα του κολπικού και του κοιλιακού μυοκαρδίου, καθώς και σε μερικά από τα κύτταρα του ερεθισματοαγωγού δικτύου (κύτταρα Purkinje) το δυναμικό της κυτταρική μεμβράνης κατά τη διάρκεια της διαστολής, υπό φυσιολογικές συνθήκες, παραμένει σε σταθερά επίπεδα και κυμαίνεται γύρω στα -85mV. Αντίθετα, στα κύτταρα του φλεβόκομβου, του κολποκοιλιακού κόμβου και στα βηματοδοτικά κύτταρα γενικότερα, κατά τη φάση της ηρεμίας παρατηρείται μια σταδιακή εκπόλωση (θετικοποίηση) του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης.

Στα μη βηματοδοτικά κύτταρα, το δυναμικό της μεμβράνης στη φάση 4 διαμορφώνουν κυρίως η ροή ιόντων K^+ προς τα έξω (μέσω του ρεύματος IK^{+1}) και η μικρή σχετικά ροή προς τα έσω ιόντων Na^+ και Ca^{2+} . Τα ρεύματα της αντλίας $Na^+ - K^+$ [προς τα έξω], και από τού ανταλλαγέα $Na^+ - Ca^{2+}$ [προς τα έσω] συμβάλλουν και αυτά ανάλογα με το βαθμό ενεργοποίησης των εν λόγω μηχανισμών. Το ρεύμα IK^{+1} χάρη στις ιδιότητες του εσώστροφου ανορθωτή που το χαρακτηρίζουν, συμβάλλει σημαντικά στην ηλεκτρική σταθερότητα καθώς και στη διεγερσιμότητα της μεμβράνης του κυττάρου. Συγκεκριμένα, μικρού βαθμού εκπολώσεις του δυναμικού συνοδεύονται από αύξηση του προς τα έξω ρεύματος IK^{+1} , το οποίο αντιτίθεται στην περαιτέρω θετικοποίηση του δυναμικού και το επαναφέρει στα επίπεδα της ηρεμίας.

Η σταδιακή εκπόλωση του δυναμικού κατά τη διάρκεια της διαστολής στα βηματοδοτικά κύτταρα, αντανακλά την ύπαρξη ενός καθαρού εσώστροφου ρεύματος.

Τα ρεύματα που συμμετέχουν στο στάδιο αυτό είναι τα ακόλουθα: 1. το βραδύ εσώστροφο επανορθωτικό ρεύμα του καλίου (IK^+), 2. το ρεύμα I_f , 3. το βραχύ και το μακράς διάρκειας εσώστροφο ρεύμα του ασβεστίου (ICa^{+2-T} και $-L$). Η συμμετοχή των παραπάνω ρευμάτων στη διαστολική εκπόλωση του δυναμικού ηρεμίας των βηματοδοτικών κυττάρων, διαφέρει από περιοχή σε περιοχή (13, 15-17).



Παρουσία ενός κατάλληλου εξωγενούς ερεθίσματος, τα μυοκαρδιακά κύτταρα περνούν πολύ γρήγορα από τη φάση 4 στη φάση 0 του δυναμικού. Η φάση 0 διαρκεί ελάχιστα (λιγότερο από 1msec) και αντιστοιχεί στην ταχύτερη εκπόλωση του κυττάρου, που έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αναστροφή και τη θετικοποίηση του διαμεμβρανικού δυναμικού. Η γένεση των δυναμικών ενέργειας στην περιοχή των κόλπων, των κοιλιών και στο σύστημα των ινών Purkinje εξαρτάται στο μεγαλύτερο βαθμό από το εσώστροφο ρεύμα του νατρίου. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των διαύλων του νατρίου είναι η γρήγορη κινητική τους, που έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτερη και τη μεγάλη σε ένταση ενεργοποίησή τους, η οποία όμως ακολουθείται από την ακαριαία απενεργοποίησή τους και τον άμεσο τερματισμό του ρεύματος. Η επαναπόλωση του δυναμικού του κυττάρου επιτρέπει στους διαύλους του νατρίου να ενεργοποιηθούν ξανά από ένα νέο ερέθισμα. Η μερική όμως εκπόλωση του δυναμικού του κυττάρου, όπως συμβαίνει κάτω από παθολογικές συνθήκες, επάγει τόσο την ενεργοποίηση όσο και την απενεργοποίηση των γρήγορων διαύλων του νατρίου και τελικά καθιστά το μυοκάρδιο μη δεκτικό σε νέα ερεθίσματα.

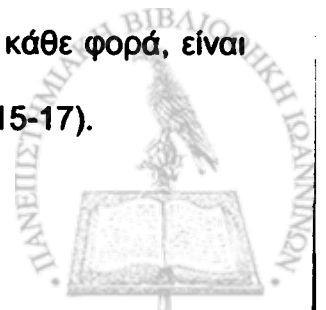
Αντίθετα, στην περιοχή του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, τα ρεύματα του ασβεστίου (με κυριότερο το μακράς διάρκειας τύπου L ρεύμα) είναι αυτά που παίζουν τον καθοριστικό ρόλο στην εκπόλωση του δυναμικού. Αυτό οφείλεται στη απενεργοποίηση των διαύλων του νατρίου λόγω της μερικής εκπόλωσης του δυναμικού ηρεμίας αυτών των κυττάρων, η οποία οφείλεται στην μειωμένη έκφραση του ρεύματος IK^+1 σε συγκεκριμένα κύτταρα. Κάτω από μη φυσιολογικές συνθήκες δε, η μετάδοση του ερεθίσματος στο μυοκάρδιο εξαρτάται κυρίως από το $ICa^{+2}-L$. Κάτι τέτοιο συμβαίνει γιατί, το δυναμικό ηρεμίας υπό αυτές τις συνθήκες είναι μερικώς εκπολωμένο και σημαντικό ποσοστό των διαύλων του νατρίου να παραμένουν ανενεργοί (13, 15-17).



Με τη φάση 1 που ακολουθεί αμέσως μετά, ξεκινάει η διαδικασία επαναφοράς του δυναμικού στα αρχικά του επίπεδα. Το φαινόμενο αυτό, που ονομάζεται επαναπόλωση, στην παρούσα φάση δεν ολοκληρώνεται και το δυναμικό του κυττάρου επανέρχεται μέχρι το *οροπέδιο-πλατώ*. Η φάση 1 του δυναμικού καθορίζεται από την ενεργοποίηση ενός σύντομου σε διάρκεια παροδικού εξώστροφου ρεύματος (I_{to}). Το I_{to1} , το ένα από τα δύο συστατικά του συγκεκριμένου ρεύματος, μεσολαβείται από το ιόν του καλίου. Το I_{to1} ενεργοποιείται ταχύτατα στο τέλος της φάσης 0 και απενεργοποιείται άμεσα. Κάτω από συνθήκες γρήγορης βηματοδότησης όμως, το I_{to1} συμβάλλει στην επαναπόλωση του δυναμικού με ένα μεγαλύτερης διάρκειας ρεύμα.

Η φάση της πρώιμης επαναπόλωσης εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία από περιοχή σε περιοχή του καρδιακού μυός, καθώς και στα διάφορα είδη των θηλαστικών. Η φάση 1 του δυναμικού μόλις που διακρίνεται στο υπενδοκάρδιο και φτάνει τα 10-20 mV στο επικάρδιο. Στην τελευταία περίπτωση, η φάση 1 απεικονίζεται ως εντομή και προσδίδει στο δυναμικό μια ιδιαίτερη μορφολογία.

Τέλος, δεν είναι ακόμη καλά διευκρινισμένο το πώς η πρώιμη φάση της επαναπόλωσης συμβάλλει στην τελική επαναφορά του δυναμικού στις αρχικές τιμές της ηρεμίας. Θεωρητικά τουλάχιστον, ο αποκλεισμός του ρεύματος I_{to1} θα έπρεπε να παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας. Η αναστολή του I_{to1} όμως μετατοπίζει το δυναμικό του κυττάρου προς θετικότερες τιμές και αυτό πιθανότατα να επιφέρει σημαντικές αλλαγές στις κινητικές ιδιότητες και την ένταση των υπόλοιπων ρευμάτων που συμμετέχουν στις διάφορες φάσεις του δυναμικού ενέργειας. Ανάλογα λοιπόν με το είδος των μυοκαρδιακών κύτταρων και των ιοντικών ρευμάτων που πρωταγωνιστούν στη γένεση και την επαναπόλωση του δυναμικού κάθε φορά, είναι δυνατό η αναστολή του I_{to1} να έχει διαφορετικά αποτελέσματα (13, 15-17).



Ακολουθώς, το δυναμικό παραμένει για αρκετές εκατοντάδες msec σε ένα σταθερό επίπεδο, δίνοντας στην κυματομορφή του δυναμικού του κυττάρου το χαρακτηριστικό του οροπεδίου-πλατώ. Η φάση 2 αποτελεί το σημείο που διακρίνει το δυναμικό του μυοκαρδιακού κυττάρου από αυτό του νευρικού ή του σκελετικού μύος. Σε αυτούς τους ιστούς, το πλατώ δεν διαρκεί παραπάνω από 5 msec. Η διάρκεια της συγκεκριμένης φάσης καθορίζει τη ροή των ιόντων του ασβεστίου διαμέσου της μεμβράνης από τη μία και τη διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου του κυττάρου από την άλλη. Είναι επόμενο λοιπόν, η διάρκεια και το μέγεθος του οροπεδίου να διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη συστολική λειτουργία της καρδιάς.

Τα εσώστροφα ρεύματα του νατρίου και του ασβεστίου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των θετικών τιμών του δυναμικού του οροπέδιο. Οι ηλεκτροευαίσθητοι δίαυλοι του καλίου παράγουν κατά κύριο λόγο το εξώστροφο ρεύμα στη φάση 2. Τα συγκεκριμένα ρεύματα του καλίου τα χαρακτηρίζει η αργή κινητική καθώς και η ιδιότητα να άγουν ιόντα με μεγαλύτερη ευκολία κατά την εκπόλωση (για το λόγω αυτό ονομάζονται και βραδείς επανορθωτές). Ανάλογα με την κινητική των διαύλων, διακρίνουμε τρία διαφορετικά είδη ρευμάτων καλίου: α] αυτό που ενεργοποιείται με γρήγορους ρυθμούς (IK^+r) β] αυτό που ενεργοποιείται με αργό ρυθμό (IK^+s) και τέλος γ] αυτό που ενεργοποιείται ταχύτατα (IK^+ur ή αλλιώς $Isus$). Η αργή συνιστώσα του IK^+ (IKs) συμβάλλει με μεγαλύτερη ένταση στη φάση 2 του δυναμικού του κυττάρου. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην αργή γενικότερα κινητική του, στην ενεργοποίησή του σε θετικότερα δυναμικά και την μικρότερη βαθμού ανόρθωση που εμφανίζει. Επιπλέον, η απενεργοποίηση του ρεύματος IKs εκτείνεται χρονικά πέραν της επαναπόλωσης του δυναμικού, με αποτέλεσμα σημαντικό ποσοστό των διαύλων να παραμένουν ανοικτοί στο τέλος της διαστολής και να συμμετέχουν στο επόμενο δυναμικό ενέργειας. Όσο λιγότερο δε διαρκεί η

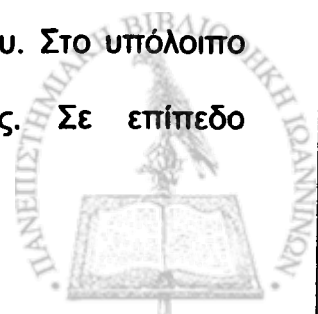


διαστολή του μυοκαρδίου, τόσο αυξάνει η ένταση του ρεύματος I_{Ks} . Με άλλα λόγια, το ρεύμα I_{Ks} αθροίζεται μετά από διαδοχικούς καρδιακούς κύκλους και διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο όταν ο καρδιακός μυς λειτουργεί σε υψηλές συχνότητες. Τέλος, το ρεύμα I_{Ks} ενισχύεται από τα υψηλά ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου ή από τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [μέσω των β αδρενεργικών υποδοχέων], με τελικό αποτέλεσμα τη βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού του κυττάρου. Εκτός από τους διαύλους του καλίου, στο συνολικό εξώστροφο ρεύμα της 2 φάσης του δυναμικού συμβάλλουν επιπλέον η αντλία νατρίου καλίου και ο αντιμεταφορέας νατρίου ασβεστίου (13, 15-17).

Προς το τέλος του οροπεδίου του δυναμικού, η συνισταμένη των ιοντικών ρευμάτων αντιστρέφεται και αποκτά φορά προς τα έξω, με αποτέλεσμα την έναρξη της τελικής και συνάμα γρήγορης φάσης της επαναπόλωσης (φάση 3) του δυναμικού του κυττάρου. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν την πλήρη ενεργοποίηση του ρεύματος I_{Ks} και την ολοκλήρωση της απενεργοποίησης του ρεύματος $ICa^{+2}-L$. Καθώς εξελίσσεται η επαναπόλωση, το δυναμικό επιστρέφει στις αρχικές του αρνητικές τιμές και κάτω από αυτές τις συνθήκες αυξάνεται σημαντικά και η αγωγιμότητα του διαύλου IK^{+1} . Με τον τρόπο αυτό το ρεύμα IK^{+1} συμβάλλει δραστικά στην ολοκλήρωση της επαναπόλωσης. Η έγκαιρη μετάβαση από τη φάση 2 στη φάση 3 του δυναμικού του κυττάρου εξασφαλίζει τη σωστή δημιουργία και αγωγή του ερεθίσματος (13, 15-17).

4.2. Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και η συχνότητα διέγερσης του κυττάρου

Το δυναμικό ενέργειας καταλαμβάνει χρονικά σημαντικό μέρος του καρδιακού κύκλου, που αντιστοιχεί στη φάση της συστολής του καρδιακού μυ. Στο υπόλοιπο του καρδιακού κύκλου εξελίσσεται η φάση της διαστολής. Σε επίπεδο



ηλεκτροφυσιολογίας, στη διάρκεια της διαστολής το δυναμικό της μεμβράνης επαναπολώνεται και η διεγερσιμότητα του κυττάρου αποκαθίσταται. Ταυτόχρονα, από την πλευρά της φυσιολογίας της καρδιακής λειτουργίας, στο διάστημα αυτό πραγματοποιείται η πλήρωση των κοιλιών με αίμα, απαραίτητη προϋπόθεση για την εξασφάλιση της λειτουργίας της εξώθησης .

Οι αλλαγές στο μήκος κύκλου, το διάστημα δηλαδή ανάμεσα στα διαδοχικά δυναμικά, συνοδεύεται από αντίστοιχες μεταβολές στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου. Κάτω από σταθερές συνθήκες, η σχέση ανάμεσα στη διάρκεια του δυναμικού και το μήκος κύκλου εκφράζεται με μια υπερβολική καμπύλη. Για μήκη κύκλου που ξεπερνούν κατά πολύ αυτά που παρατηρούμε κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας παραμένει σταθερή (15).

4.3. Κατά τόπους διαφορές στη μορφολογία και τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο κοιλιακό μυοκάρδιο

Το φυσιολογικό κοιλιακό μυοκάρδιο εμφανίζει ποικιλομορφία όσον αφορά τη δομή του και τις ηλεκτροφυσιολογικές του ιδιότητες. Οι ηλεκτροφυσιολογικές διαφορές εντοπίζονται τόσο στη μορφολογία όσο και στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στους διάφορους τύπου κυττάρων, κατά μήκος του τοιχώματος των κοιλιών και ανάμεσα στις δύο κοιλίες. Συγκεκριμένα, τα επικαρδιακά κύτταρα διακρίνονται για την έντονη φάση της πρώιμης επαναπόλωση και για τη μεγαλύτερη διάρκεια του δυναμικού τους σε σχέση με τα ενδοκαρδιακά. Το μεν πρώτο οφείλεται στην έντονη έκφραση του ρεύματος I_{to} στα επικαρδιακά κύτταρα, ενώ το δεύτερο στο γεγονός ότι στα ενδοκαρδιακά κύτταρα η ενεργοποίηση του ρεύματος $ICa^{+2}-L$ και των υπόλοιπων ρευμάτων της επαναπόλωσης συμβαίνει νωρίτερα σε σχέση με τα επικαρδιακά. Τα

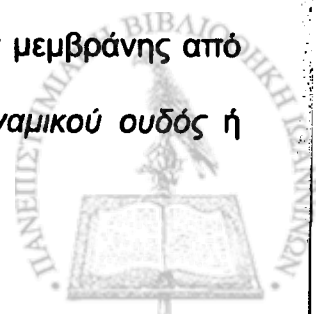


τελευταία δέκα χρόνια, οι ερευνητές έχουν επισημάνει την ύπαρξη ειδικών κυττάρων στο μέσο του κοιλιακού τοιχώματος (M κύτταρα), τα οποία εκφράζουν το ρεύμα Ito σε μεγάλο βαθμό και φέρουν ακόμη πιο έντονα την εντομή στο δυναμικό τους. Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει με τα επι- και τα ενδο-καρδιακά κύτταρα, η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στα M κύτταρα επιμηκύνεται σημαντικά όταν αυτά βηματοδοτούνται με αργό ρυθμό. Η μικρότερου βαθμού έκφραση του ρεύματος I_{Ks} δικαιολογεί αυτή τη διαφορά. Τα κύτταρα M συμβάλλουν σημαντικά στην παρατηρούμενη διασπορά της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας στο τοίχωμα των κοιλιών, αλλά δεν είναι αναγκαία η παρουσία τους για την εκδήλωση του φαινομένου. Η ηλεκτροφυσιολογική ανομοιογένεια του μυοκαρδίου είναι στην πραγματικότητα μικρότερη από αυτή που καταγράφεται στις διάφορες πειραματικές μελέτες. Η ηλεκτροτονική αλληλεπίδραση ανάμεσα στα μυοκαρδιακά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα να αμβλύνονται οι κατά τόπου διαφορές. Κάτω από παθολογικές συνθήκες όμως, στην ισχαιμία όπου χάνεται η επικοινωνία των κυττάρων για παράδειγμα, οι διαφορές στη διάρκεια των δυναμικών στα διάφορα στρώματα του μυοκαρδίου γίνονται εμφανείς και δημιουργούν το υπόβαθρο για τη γένεση αρρυθμιών (15, 18).

4.4. Διεγερσιμότητα, ανερεθιστότητα και αγωγιμότητα

Διεγερσιμότητα

Διεγερσιμότητα ονομάζεται η ικανότητα του κυττάρου ή μιας ομάδας κυττάρων να απαντά σε ένα ερέθισμα με την αναπαραγωγή ενός δυναμικού ενέργειας. Για να συμβεί αυτό, χρειάζεται το ερέθισμα να μεταβάλλει το δυναμικό της μεμβράνης από τη φάση της ηρεμίας, όπου και βρίσκεται, στο επίπεδο του *δυναμικού ουδός* ή



αλλιώς βαλβίδα ερεθισμού. Όταν το δυναμικό ξεπεράσει τον ουδό, η ενεργοποίηση των προς τα έσω ρευμάτων (είτε είναι τα ιόντα του νατρίου είτε του ασβεστίου) είναι τέτοιου μεγέθους που μπορεί να πυροδοτήσει με βεβαιότητα την έναρξη του δυναμικού ενέργειας (13).

Η διεγερσιμότητα εξαρτάται τόσο από της παθητικές όσο και από τις ενεργητικές ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης. Στις παθητικές ιδιότητες περιλαμβάνονται η ηλεκτρική αντίσταση της μεμβράνης, η χωρητικότητα αυτής και η αντίσταση ανάμεσα στα κύτταρα. Αντίθετα, οι ενεργητικές ιδιότητες αφορούν τα διάφορα ρεύματα ιόντων που διακινούνται μέσω της μεμβράνης. Εξωτερικοί παράγοντες, όπως η εξωκυττάρια συγκέντρωση ηλεκτρολυτών και τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, επηρεάζουν τη διεγερσιμότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων σε σημαντικό βαθμό (13).

Ανερεθιστότητα

Η *ανερεθιστότητα* περιγράφει την ικανότητα του κυττάρου να διεγείρεται μετά από επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα. Η ιδιότητα αυτή του μυοκαρδίου είναι θεμελιώδης για τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό τη γένεση των αρρυθμιών. Η διέγερση του κυττάρου κατά τη διάρκεια της φάση 2 του δυναμικού του δεν οδηγεί στη γένεση ενός νέου δυναμικού ενέργειας, και τότε λέμε ότι το κύτταρο βρίσκεται σε *απόλυτη ανερεθιστότητα*. Όταν το ερέθισμα ασκηθεί στη διάρκεια της φάσης 3 (στο μέσο αυτή και προς το τέλος), είναι πιθανό να οδηγήσει στην παραγωγή νέου δυναμικού εφόσον το ερέθισμα έχει την απαιτούμενη ισχύ (μεγαλύτερη από αυτή που απαιτείται όταν το δυναμικό βρίσκεται στα επίπεδα της ηρεμίας). Βασική προϋπόθεση προκειμένου το κύτταρο να διεγερθεί ξανά, είναι η καινούργια εκπόλωση της μεμβράνης να συμβεί όταν το δυναμικό έχει επανέλθει στις αρχικές αρνητικές τιμές, ώστε ένα ικανό ρεύμα νατρίου να είναι διαθέσιμο για τη



παραγωγή του νέου ερεθίσματος. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στη φάση 0 του δυναμικού και την έναρξη ενός δεύτερου, ονομάζεται *λειτουργική ανερέθιστη περίοδος* του κυττάρου. Η ανερέθιστη περίοδος μπορεί να αυξομειωθεί, τροποποιώντας τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας ή και μεταβάλλοντας τις κινητικές ιδιότητες των διαύλων του νατρίου (13).

Αγωγιμότητα

Η φυσιολογική αγωγή του καρδιακού παλμού είναι θεμελιώδους σημασίας για τη σωστή λειτουργία της καρδιάς. Προκειμένου, οι κόλποι και οι κοιλίες να συσπώνται αποτελεσματικά, απαιτείται η συγχρονισμένη ενεργοποίησή τους. Η επιτυχημένη αγωγή του καρδιακού παλμού εξαρτάται από τη σχέση ανάμεσα στο διαθέσιμο ρεύμα (πηγή) και τις απαιτήσεις σε ρεύμα για να επιτευχθεί η αγωγή του ερεθίσματος (δεξαμενή). Ο κύριος παράγοντας, που καθορίζει την επάρκεια ενός δυναμικού ενέργειας ως πηγή για την αγωγή του ερεθίσματος στο υπόλοιπο μυοκάρδιο, είναι η ένταση του εσώστροφου ρεύματος νατρίου κατά τη διάρκεια της φάσης 0 του δυναμικού. Όσο μεγαλύτερης έντασης είναι το συγκεκριμένο ρεύμα, τόσο πιο γρήγορα άγεται το ερέθισμα .

Η εξάπλωση του ερεθίσματος από το σημείο του «ενοφθαλμισμού» στο υπόλοιπο μυοκάρδιο, πραγματοποιείται με τη διασπορά τοπικών ρευμάτων διαμέσου κυκλωμάτων που απαρτίζονται από τα γειτονικά κύτταρα. Αυτά τα τοπικά κυκλώματα εκφορτίζουν τη χωρητικότητα της κυτταρικής μεμβράνης των γειτονικών τους κυττάρων, με αποτέλεσμα να μετακινούν το δυναμικό της μεμβράνης τους κοντά στον ουδό ενεργοποίησης. Η αντίσταση που συναντά το ρεύμα στα σημεία επαφής των



κυττάρων (χασματικές συνάψεις), στον ενδοκυττάριο και στον εξωκυττάριο χώρο συμπληρώνουν το κύκλωμα.

Ο καρδιακή μυϊκή ίνα, τόσο σε μικροσκοπικό όσο και σε μακροσκοπικό επίπεδο, δεν συνιστά ένα ομοιογενές υπόστρωμα για τη διάδοση του ερεθίσματος. Οι χαμηλής αντίστασης χασματικές συνάψεις, για παράδειγμα, δεν είναι ισότιμα κατανεμημένες στην επιφάνεια της μεμβράνης των κυττάρων. Ο προσανατολισμός των ινών του μυοκαρδίου καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την ταχύτητα αγωγής και την ανερεθιστότητα του μυοκαρδίου, και το φαινόμενο αυτό ονομάζεται *ανισοτροπία* και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γένεση των αρρυθμιών (13).

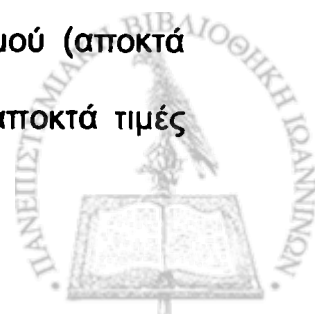
4.5. Οι μηχανισμοί γένεσης των αρρυθμιών

Οι καρδιακές αρρυθμίες μπορεί να προκληθούν από διαταραχές στην παραγωγή, στην αγωγή του ερεθίσματος, ή μετά από συνδυασμό των δύο. Ο φυσιολογικός και ο παθολογικός αυτοματισμός, η πυροδοτούμενη δραστηριότητα και η επανείσοδος είναι οι μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για τη γέννηση των αρρυθμιών .

4.5.1. Ανώμαλη παραγωγή του ερεθίσματος

- Ο φυσιολογικός αυτοματισμός

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο φλεβόκομβος πυροδοτεί την καρδιά με έναν ρυθμό γύρω στους 60 με 100 παλμούς. Τα υπόλοιπα βηματοδοτικά κέντρα, ή αλλιώς και επικουρικά, πυροδοτούν σε πολύ πιο χαμηλούς ρυθμούς. Ο ρυθμός πυροδότησης των βηματοδοτικών κυττάρων μπορεί να αυξηθεί όταν συμβεί τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: α. να μειωθεί η βαλβίδα ερεθισμού (αποκτά περισσότερο αρνητικές τιμές) β. να μειωθεί το διαστολικό δυναμικό (αποκτά τιμές



λιγότερο αρνητικές) και γ. να αυξηθεί η κλίση της τροχιάς που διαγράφει το δυναμικό στη φάση της διαστολικής εκπόλωσης. Ο ρυθμός πυροδότησης των βηματοδοτικών κυττάρων βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ εξαρτάται άμεσα από μεταβολικούς παράγοντες και από το ρυθμό ηλεκτρικής διέγερσης του μυοκαρδίου. Η διέγερση του παρασυμπαθητικού επιβραδύνει το ρυθμό πυροδότησης των βηματοδοτικών κυττάρων μέσω ειδικών διαύλων καλίου (IK^+ -Ach) και την αναστολή των ρευμάτων ICa^{+2} -L και I_f . Ενώ, η διέγερση των β αδρενεργικών υποδοχέων έχει αντίθετα αποτελέσματα. Επίταση του φυσιολογικού αυτοματισμού παρατηρείται κάτω από συνθήκες υποξίας, ως αποτέλεσμα την αναστολής της λειτουργίας της αντλίας νατρίου καλίου λόγω της αυξημένης εξωκυττάριας συγκέντρωσης του καλίου. Κλινικά παραδείγματα τέτοιων αρρυθμιών είναι τα επεισόδια φλεβοκομβική ταχυκαρδία μετά από άσκηση ή σε εμπύρετο λόγω διέγερσης του συμπαθητικού (13, 17).

- Παθολογικός αυτοματισμός

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κοιλιακά και τα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα δεν παρουσιάζουν αυτόματη δραστηριότητα. Αυτοματισμός παρατηρείται μόνο όταν το δυναμικό της μεμβράνης τους εκπολωθεί στο επίπεδο των -60 με -10 mV. Η εκδήλωση αυτόματης ηλεκτρικής δραστηριότητας σε μη βηματοδοτικά κύτταρα πολύ πιθανόν να οφείλεται στην ανάπτυξη εσώστροφων εκπολωτικών ρευμάτων (κυρίως ρεύματα ασβεστίου) με ταυτόχρονη μείωση της αγωγιμότητας της μεμβράνης για το κάλιο. Η αυξημένη συγκέντρωση του εξωκυττάριας καλίου και των κατεχολαμινών και το όξινο περιβάλλον ευνοούν την εκδήλωση του φαινομένου. Κλινικά παραδείγματα τέτοιων καταστάσεων είναι η έκτοπη κοιλιακή ταχυκαρδία, οι επιταχυνόμενοι



ιδιοκοιλιακοί ρυθμοί και οι κοιλιακές ταχυκαρδίες που συμβαίνουν 24 με 72 ώρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου (13, 17).

- Πυροδοτούμενη δραστηριότητα (όψιμες και πρώιμες μετεκπολώσεις)

Η πυροδοτούμενη δραστηριότητα είναι συνέπεια των μεταδυναμικών που μπορεί να συνοδεύουν ένα δυναμικό ενέργειας. Αυτά τα μεταδυναμικά αποτελούν πρόωρες και μεταβατικές εκπολώσεις, ταλαντώσεις δηλαδή του δυναμικού της μεμβράνης, που μπορεί να εμφανιστούν στη φάση 4 και χαρακτηρίζονται ως «όψιμα» ή αμέσως μετά το τέλος της φάσης 2 ή στο μέσο της επαναπόλωσης του δυναμικού και χαρακτηρίζονται ως «πρώιμα». Τα δυναμικά που προκύπτουν με αυτούς τους μηχανισμούς μπορεί να αποτελέσουν τα ίδια πηγή για νέα δραστηριότητα, με τελικό αποτέλεσμα την εγκατάσταση μιας αυτοσυντηρούμενης πυροδοτούμενης δραστηριότητας.

Οι όψιμες μετεκπολώσεις παράγονται κάτω από συνθήκες: α. αναστολής της λειτουργίας της αντλίας νατρίου καλίου, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στον τοξικό δακτυλιδισμό, και β. σε καταστάσεις που σχετίζονται με υπερφόρτωση του κυττάρου με ασβέστιο, πράγμα που ισχύει στην υπερτροφία, στην ισχαιμία του μυοκαρδίου και γενικότερα κάτω από συνθήκες αυξημένου κατεχολαμινικού στρες .

Τα ρεύματα των ιόντων που σχετίζονται άμεσα με τη δημιουργία των πρώιμων μετεκπολώσεων διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: σε αυτά που είναι υπεύθυνα για την παράταση της διάρκειας του δυναμικού του κυττάρου και σε αυτά που ευθύνονται για τη δημιουργία εκπολωτικών ρευμάτων. Πιο συγκεκριμένα, η διάρκεια του δυναμικού του κυττάρου παρατείνεται είτε λόγω αναστολής των εξώστροφων ρευμάτων (IK^+ , IK^+1 , INa^+-K^+ , Ito) είτε λόγω αύξησης των εσώστροφων ρευμάτων (INa^+ , ICa^{+2} , INa^+-Ca^{+2}). Από τα εκπολωτικά ρεύματα δε, το μακράς διάρκειας ρεύμα του ασβεστίου



είναι αυτό που κυρίως ευθύνεται για τη δημιουργία πρώιμων μετεκπολώσεων. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι πρώιμες μετεκπολώσεις συνιστούν το κύριο μηχανισμό πρόκλησης μιας θανατηφόρου αρρυθμίας, που ονομάζεται torsade de pointes. Πρόκειται για πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, κατά την οποία οι αιχμές των καρδιογραφικών επαρμάτων QRS περιοδικά αλλάζουν πολικότητα. Η αρρυθμία αυτή εμφανίζεται σε άτομα με διαταραχές της επαναπόλωσης, πράγμα που εκφράζεται ηλεκτροκαρδιογραφικά με την παράταση του διαστήματος QT. Τα κύρια αίτια εμφάνισης αυτής της αρρυθμίας φαίνονται στον πίνακα 3 που ακολουθεί (13, 17).

Πίνακας 3: Παράγοντες και χειρισμοί που οδηγούν στη γένεση των πρώιμων μετεκπολώσεων.

1. ο βραδύς ρυθμός (βραδυκαρδία, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός)
2. η διάταση
3. η υποκαλιαιμία
4. η υποξία
5. η οξέωση
6. ηλεκτρολυτικές διαταραχές
7. τα αντιαρρυθμικά φάρμακα



4.5.2. Διαταραχές στην αγωγή του ερεθίσματος - ο μηχανισμός της επανεισόδου

Το ερέθισμα γεννάται φυσιολογικά στον φλεβόκομβο και στη συνέχεια εκπολώνει διαδοχικά το υπόλοιπο μυοκάρδιο, ακολουθώντας συγκεκριμένη σειρά. Το φαινόμενο αυτό εξελίσσεται μέχρι το ερέθισμα να εξαλειφθεί. Το εκπολωτικό κύμα «σβήνει» είτε γιατί στην πορεία του συναντά πρόσφατα διεγερμένο μυοκάρδιο που βρίσκεται σε ανερέθιστη περίοδο, είτε γιατί συναντά τα ανατομικά και ηλεκτρικά μονωμένα όρια του ινώδους δακτυλίου της καρδιάς. Με δεδομένο ότι η ανερέθιστη περίοδος του κοιλιακού και του κοιλιακού μυοκαρδίου είναι σημαντική σε διάρκεια (180 με 300 ms) και ότι η αγωγή του ερεθίσματος γίνεται αρκετά γρήγορα, υπό φυσιολογικές συνθήκες η πιθανότητα το πρόσφατα διεγερμένο μυοκάρδιο να εκπολωθεί ξανά κατά την διάρκεια του ίδιου καρδιακού κύκλου εκμηδενίζεται. Είναι απαραίτητο να παρέλθει ικανό χρονικό διάστημα (ηλεκτρική διαστολή) προκειμένου το μυοκάρδιο να επανακτήσει τη διεγερσιμότητά του και αυτό συμβαίνει πριν ο φλεβόκομβος πυροδοτήσει ξανά και ένας νέος καρδιακός κύκλος ξεκινήσει. Σε εκείνη την περίπτωση βέβαια που τμήμα του μυοκαρδίου ανακάμψει από την ανερεθιστότητα πιο γρήγορα από το αναμενόμενο, τότε είναι δυνατό το μυοκάρδιο να διεγερθεί από το ίδιο εκπολωτικό κύμα ξανά. Η διέγερσή του αυτή τη φορά ακολουθεί πορεία αντίθετη σε σχέση με την προηγούμενη. Το φαινόμενο αυτό είναι ευρέως γνωστό ως επανείσοδος (13, 17).

Στην αρχή, το φαινόμενο της συνεχούς διέγερσης της καρδιάς αποδόθηκε στην ύπαρξη κάποιου ανατομικού στοιχείου- εμπόδιο γύρω από το οποίο το ερέθισμα άγεται ακολουθώντας συγκεκριμένη πάντα διαδρομή. Σύντομα διαπιστώθηκε ότι η δυναμική που προκύπτει από την κατά τόπους διαφοροποίηση των

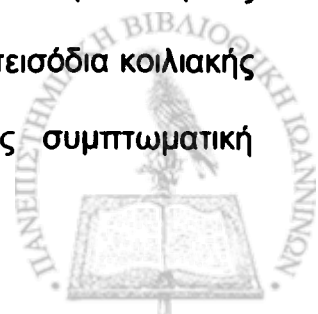


ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του μυοκαρδίου (λειτουργικά αίτια), είναι ικανή να επάγει το μηχανισμό της επανεισόδου απουσία κάποιου ανατομικού υποστρώματος (13, 17).

5. Οι κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες ως επιπλοκή της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου

Η κλινική πορεία των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου συχνά επιπλέκεται από διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Οι κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, στις οποίες περιλαμβάνονται οι κοιλιακές ταχυκαρδίες και η κοιλιακή μαρμαρυγή, είναι επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η *κοιλιακή ταχυκαρδία* χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη τουλάχιστον τεσσάρων διαδοχικών κοιλιακών έκτοπων παλμών, με συχνότητα πάνω από 100 παλμούς το λεπτό. Στην περίπτωση που διαρκεί μέχρι και 30 δευτερόλεπτα, τότε ονομάζεται *μη εμμένουσα*. Όταν όμως διαρκεί για 30 δευτερόλεπτα και περισσότερο ή επιφέρει αιμοδυναμικές διαταραχές που επιβάλλουν τον τερματισμό της, τότε ονομάζεται *εμμένουσα* κοιλιακή ταχυκαρδία. Οι κοιλιακές ταχυκαρδίες διακρίνονται ακόμη ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους στο ηλεκτροκαρδιογραφικό χαρτί σε *μονόμορφες* και *πολύμορφες* (8).

Η *κοιλιακή μαρμαρυγή* χαρακτηρίζεται από την παρουσία ακανόνιστων ηλεκτροκαρδιογραφικών επαρμάτων, στα οποία δηλαδή δεν διακρίνονται τα χαρακτηριστικά του συμπλέγματος QRS, και συνοδεύεται από αιμοδυναμικές διαταραχές που την καθιστούν επικίνδυνη για τη ζωή αρρυθμία. Επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής που συμβαίνουν αναπάντεχα σε ασθενείς χωρίς συμπτωματική



διαταραχή της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και εντός 48 ωρών από την έναρξη της οξείας ισχαιμίας, χαρακτηρίζονται ως πρωτοπαθή. Η ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και το καρδιογενές σοκ μετά από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής δευτεροπαθώς (7).

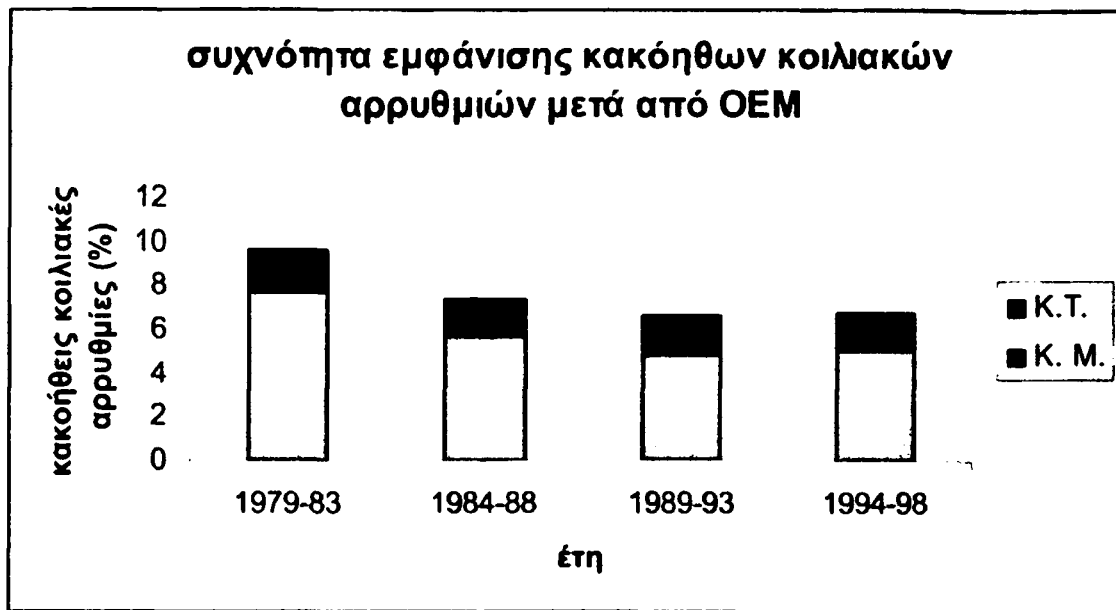
5.1. Επιδημιολογία

Με βάση τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης, από τα 2317 άτομα με διαπιστωμένη ισχαιμία του μυοκαρδίου το 7.5% των ασθενών παρουσίασε κοιλιακές αρρυθμίες. Το 78% των επεισοδίων πραγματοποιήθηκαν εντός των πρώτων 48 ωρών. Από τα επεισόδια αυτά το 3.6% ήταν επεισόδια μη πρωτοπαθούς κοιλιακής μαρμαρυγής, το 2.1% ήταν πρωτοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή και το 1.8% ήταν επεισόδια εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, όπου η επίπτωση των κοιλιακών αρρυθμιών μετά από ισχαιμία του μυοκαρδίου κυμαίνεται από 7 έως 9%.

Τις τελευταίες δεκαετίες, η συχνότητα εμφάνισης κακοθών κοιλιακών αρρυθμιών μετά από ισχαιμία του μυοκαρδίου έχει μεταβληθεί (εικόνα 4). Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί μείωση του αριθμού των επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής, ενώ η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας παραμένει αμετάβλητη ή παρουσιάζει αυξητική τάση. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την σταδιακή μείωση της σοβαρότητας με την οποία εκδηλώνεται το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και από τη συνεχώς αυξανόμενη χρήση νέων θεραπευτικών επιλογών (7, 19).



Εικόνα 4: η επίπτωση των κοιλιακών αρρυθμιών μετά από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τα τελευταία χρόνια.



K.T. = κοιλιακή ταχυκαρδία, K.M.= κοιλιακή μαρμαρυγή, OEM= οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

5.2. Η προγνωστική αξία των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών στην επιβίωση των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η εκδήλωση κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου αμέσως μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πιο συγκεκριμένα, η επιπλοκή του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με κοιλιακές αρρυθμίες έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα, της τάξης του 38%, εντός των επόμενων 30 ημερών από το συμβάν. Αντίθετα, τα άτομα που δεν εμφανίζουν αυτή την επιπλοκή έχουν μόνο 9% πιθανότητα να πεθάνουν στο ίδιο χρονικό διάστημα ($p < 0.01$). Η θνησιμότητα επηρεάζεται όχι μόνο από την επίπτωση των κοιλιακών αρρυθμιών, αλλά και από το είδος τους. Η εκδήλωση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μη



πρωτοπαθούς κοιλιακής μαρμαρυγής χαρακτηρίζονται από ποσοστά θνησιμότητας 44% και 47% αντίστοιχα, ενώ οι ασθενείς με πρωτοπαθή κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν μόνο 19% πιθανότητα να καταλήξουν εντός του πρώτου μήνα (19).

Ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζουν τη μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου οι κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένος. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Μελέτες, όπως η GISSI-2, η MILIS και η Worcester Heart Attack Study, δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στις κοιλιακές αρρυθμίες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών (19-22). Αντίθετα, τα δεδομένα από τις μελέτες GUSTO IIb, PURSUIT και PARAGON δείχνουν μείωση της επιβίωσης στους 6 μήνες (23) και η μελέτη GUSTO III (24) επιβεβαιώνει την υψηλή θνησιμότητα στην ομάδα των ασθενών με κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες ένα χρόνο μετά από το αρχικό συμβάν της οξείας ισχαιμίας. Περισσότερες μελέτες, με πιο αυστηρά κριτήρια επιλογής και μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών, απαιτούνται για να δοθεί απάντηση στο συγκεκριμένο ερώτημα με σιγουριά.

5.3. Ο χρόνος εμφάνισης των κοιλιακών αρρυθμιών μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Στον ανθρώπινο πληθυσμό, ο χρόνος εκδήλωσης των κοιλιακών αρρυθμιών μετά την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου δεν είναι διευκρινισμένος με ακρίβεια. Παρόλα αυτά, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς είναι πιο πιθανόν να εκδηλώσουν κοιλιακή μαρμαρυγή τις πρώτες ώρες μετά το συμβάν. Συγκεκριμένα, το 80% των επεισοδίων



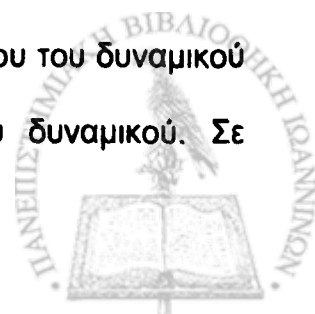
κοιλιακής μαρμαρυγής θα έχουν εκδηλωθεί εντός 12 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (8).

Η εφαρμογή πειραματικών μοντέλων πρόκλησης οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, επέτρεψε να προσδιοριστούν δύο ξεχωριστές φάσεις εμφάνισης των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών. Η πρώτη φάση (φάση I) διαρκεί τα πρώτα 30 λεπτά περίπου μετά την πρόκληση της ισχαιμίας και αντιστοιχεί στην περίοδο της ισχαιμίας, όπου οι βλάβες στο μυοκάρδιο είναι ακόμη αναστρέψιμες. Η δεύτερη φάση (φάση II) εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών αντιστοιχεί στο σχηματισμό του εμφράκτου και οι ισχαιμικές βλάβες είναι πλέον μόνιμες. Η δεύτερη φάση ξεκινά 90 λεπτά περίπου μετά την έναρξη της οξείας ισχαιμίας.

Στον άνθρωπο είναι δύσκολο να διαπιστωθεί η ύπαρξη αυτών των δύο ξεχωριστών φάσεων με βεβαιότητα. Υπάρχουν όμως κάποιες ενδείξεις που δείχνουν προς αυτή την κατεύθυνση. Στους μισούς μόνο από τους ασθενείς με αναταχθείσα κοιλιακή μαρμαρυγή διαπιστώνεται ισχαιμία του μυοκαρδίου, στους άλλους μισούς όχι. Αν και κανείς δεν μπορεί να πει με απόλυτη βεβαιότητα, φαίνεται ότι και στους ανθρώπους υπάρχουν οι δύο αυτές ξεχωριστές περιόδους μετά την οξεία ισχαιμία, όπου οι κοιλιακές αρρυθμίες συμβαίνουν με μεγάλη συχνότητα (11).

5.4. Ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές απότοκες της ισχαιμίας

Η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου επιφέρει άμεσα μεταβολές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, τόσο σε επίπεδο κυττάρου όσο και σε επίπεδο ιστού. Πιο συγκεκριμένα, η οξεία ισχαιμία έχει ως αποτέλεσμα την εκπόλωση του δυναμικού ηρεμίας του κυττάρου, τη μείωση της έντασης και του ρυθμού ανόδου του δυναμικού ενέργειας και την αύξηση της διακύμανσης της διάρκειας του δυναμικού. Σε



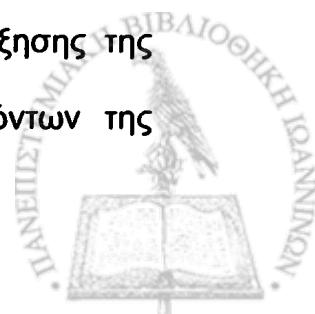
πολυκυτταρικό επίπεδο, παρατηρείται μειωμένη ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος και μεταβολές στην ανερεθιστότητα και στην ανισοτροπία του μυοκαρδίου.

Το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου.

Ελάχιστα λεπτά μετά τη διακοπή της ροή του αίματος, το δυναμικό ηρεμίας του μυοκαρδιακού κυττάρου εκπολώνεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δραστική μείωση του δυναμικού από τα -85mV , όπου κυμαίνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες, στα -60mV . Για τη μεταβολή αυτή ευθύνεται τόσο η αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του καλίου, όσο και η επίταση των εσώστροφων ρευμάτων. Το νάτριο, το ασβέστιο και το χλώριο, μέσα από τη λειτουργία διαύλων και ανταλλαγών, μεσολαβούν τα εσώστροφα ρεύματα. Στην παρατηρούμενη μείωση του δυναμικού ηρεμίας του κυττάρου συμβάλλουν ακόμη η εγκατάσταση της οξέωσης και η άθροιση των λυσοφωσφογλυκεριδίων, προϊόντα του μεταβολισμού του ισχαιμικού μυοκαρδίου (10, 25).

Το δυναμικό ενέργειας.

Η ισχαιμία επηρεάζει σημαντικές για τη διεγερσιμότητα του μυοκαρδίου παραμέτρους του δυναμικού ενέργειας. Η μείωση του εσώστροφου ρεύματος του νατρίου σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα εξώστροφα ρεύματα ευθύνονται για τη μείωση της έντασης και του ρυθμού ανόδου του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου που παρατηρούνται μετά από οξεία ισχαιμία. Ο περιορισμός της αγωγιμότητας της κυτταρικής μεμβράνης για το νάτριο είναι αποτέλεσμα των εξής: 1. της μερικής απενεργοποίησης των διαύλων νατρίου λόγω της εκπόλωσης του δυναμικού ηρεμίας, 2. της μειωμένης χημικής κλίσης για το νάτριο, λόγω της αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του και 3. της δράσης των παραπροϊόντων της



ισχαιμίας (λιπαρά οξέα, οξειδωτικό στρες, οξέωση, τα χαμηλά αποθέματα σε ενέργεια και η τοπική απελευθέρωση κατεχολαμινών) στους πρωτεϊνικούς διαύλους του νατρίου. Το κάλιο κυρίως, μέσω διαύλων που ενεργοποιούνται από τα ενδοκυττάρια επίπεδα του ATP ή του νατρίου, μεσολαβεί τα προαναφερθέντα εξώστροφα ρεύματα. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η εσώστροφη ροή ιόντων μέσω βραδέων διαύλων, όπως αυτών του ασβεστίου, αποκτά μεγαλύτερη συμμετοχή στην άνοδο του δυναμικού ενέργειας. Ο βαθμός στον οποίο αυτοί οι δίαυλοι συμβάλουν στις αλλαγές που παρατηρούνται στο δυναμικό ενέργειας μετά από ισχαιμία δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη (10, 25).

Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας είναι μια ακόμη σημαντική παράμετρος που επηρεάζεται από την ισχαιμία. Αμέσως μετά την έναρξη της ισχαιμίας παρατηρείται παράταση της διάρκειας του δυναμικού. Η πτώση της θερμοκρασίας στο ισχαιμικό μυοκάρδιο και η μείωση των ρευμάτων $\text{INa}^+\text{-K}^+$, IK^+ και Ito είναι οι αιτίες της παράτασης του δυναμικού. Η παράταση όμως είναι προσωρινή και λίγα λεπτά μετά παρατηρείται μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας, η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο στη συρρίκνωση της φάσης 2 - οροπέδιο του δυναμικού. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται κυρίως στην επίταση των εξώστροφων ρευμάτων κατά τη διάρκεια του οροπέδιου, παρά στη μείωση των εσώστροφων ρευμάτων. Τα ιόντα του καλίου πρωτίστως και δευτερευόντως τα ιόντα χλωρίου μεσολαβούν τα συγκεκριμένα ρεύματα. Τα εξωστρεφή ρεύματα του καλίου που ενεργοποιούνται στη φάση 2 του δυναμικού υπό φυσιολογικές συνθήκες, αναστέλλονται κάτω από συνθήκες ισχαιμίας και δεν ευθύνονται για τη μείωση της διάρκειας του δυναμικού. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν δίαυλοι καλίου που ενεργοποιούνται κάτω από συνθήκες ισχαιμίας, και τέτοιοι είναι οι δίαυλοι $\text{K}^+\text{-ATP}$ και οι $\text{K}^+(\text{Na})$.



Ο ρόλος των ιοντικών διαύλων στη μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας μετά από οξεία ισχαιμία υποβαθμίζεται στις περιοχές γειννίασης ισχαιμικού και υγιούς μυοκαρδίου. Εδώ σημαντικό ρόλο παίζουν τα «ρεύματα βλάβης», που δημιουργούνται από τις διαφορές στο δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης ανάμεσα στους ιστούς. Τα «ρεύματα βλάβης» μειώνουν το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης και με τον τρόπο αυτό επιταχύνουν το ρυθμό επαναπόλωσης του δυναμικού ενέργειας (10, 25). Με την παρέλευση του χρόνου, η διάρκεια του δυναμικού του κυττάρου σταδιακά αποκαθίσταται και επανέρχεται στις φυσιολογικές τιμές (26).

Η ανερέθιστη περίοδος και η διεγερσιμότητα του ισχαιμικού μυοκαρδίου.

Η διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου του μυοκαρδιακού κυττάρου συμβαδίζει με αυτή του δυναμικού ενέργειας κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Η σχέση αυτή διαταράσσεται στο ισχαιμικό μυοκάρδιο. Η ισχαιμία μειώνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, αλλά μπορεί να μεταβάλει την ανερέθιστη περίοδο ποικιλοτρόπως. Πιο συγκεκριμένα, στο κέντρο της ισχαιμικής περιοχής παρατηρείται παράταση της ανερέθιστης περιόδου, η οποία εκτείνεται πέρα από την επαναπόλωση του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου. Η κύρια αιτία του φαινομένου είναι η εκπόλωση του δυναμικού των κυττάρων και η με αργούς ρυθμούς ανάκαμψη των γρήγορων διαύλων του νατρίου από την απενεργοποίηση που υφίστανται. Επιπλέον, το άνοιγμα διαύλων καλίου και χλωρίου, λόγω της ισχαιμίας, συμβάλλει και αυτό στην παράταση της ανερέθιστης περιόδου. Αντίθετα στα όρια μεταξύ του ισχαιμικού και του φυσιολογικού μυοκαρδίου, παρατηρείται ταυτόχρονη μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας και της ανερέθιστης περιόδου. Τα ρεύματα βλάβης που αναπτύσσονται στην περιοχή ευθύνονται και πάλι για το φαινόμενο αυτό. Οι κατά τόπους διαφορές στην ανερέθιστη περίοδο στα όρια του ισχαιμικού



μυοκαρδίου, επιτρέπει τη γένεση αρρυθμιών με το μηχανισμό της επανεισόδου. Την παρατηρούμενη διασπορά της ανερέθιστης περιόδου επιτείνει ακόμη περισσότερο η διέγερση του συμπαθητικού (10, 18).

Όλα αυτά είναι αναμενόμενο να επηρεάζουν αρνητικά τη διεγερσιμότητα του ισχαιμικού μυοκαρδίου. Μόνο για τα πρώτα λεπτά μετά την έναρξη της ισχαιμίας παρατηρείται αύξηση της διεγερσιμότητας, που οφείλεται στη μείωση της «απόστασης» που υπάρχει ανάμεσα στο εκπολωμένο δυναμικό ηρεμίας και στον ουδό ενεργοποίησης. Στη συνέχεια, η εκπόλωση του δυναμικού του κυττάρου και η απενεργοποίηση των διαύλων νατρίου θα έχει ως αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση της διεγερσιμότητας. Η τελευταία θα μειωθεί ακόμη περισσότερο μετά τα πρώτα 30 λεπτά της ισχαιμίας, λόγω της απώλειας καλίου από τα κύτταρα και της εξάντλησης των ενεργειακών αποθεμάτων. Κατά παράδοξο τρόπο, κάποια κύτταρα ανακτούν την ικανότητά τους να διεγείρονται μετά τα πρώτα 15 λεπτά της ισχαιμίας. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στην υπερπόλωση του δυναμικού των κυττάρων, λόγω μείωσης της συγκέντρωσης του εξωκυττάρου καλίου. Η μείωση αυτή αποδίδεται στο «ξέπλυμα» του καλίου με τη ροή του αίματος από τα παράπλευρα αγγεία, στην απομάκρυνσή του μέσω της ενεργοποίησης της αντλίας νατρίου-καλίου από τις κατεχολαμίνες και την αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου (10).

Η ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος και αλλαγές στην ανισοτροπία του μυοκαρδίου.

Η ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος επηρεάζεται αρνητικά από τις αλλαγές στα χαρακτηριστικά του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου και τις μεταβολές στην ανισοτροπία του μυοκαρδίου. Η παρατηρούμενη μείωση είναι τόσο σημαντική, που φτάνει στο 50% μετά τα πρώτα 10 λεπτά ισχαιμίας. Το φαινόμενο εκδηλώνεται πιο έντονα υποεπικαρδιακά.



Η μείωση της ταχύτητας αγωγής του ερεθίσματος στο μυοκάρδιο παρουσιάζει δύο φάσεις. Στην αρχή, η ταχύτητα αγωγής καθορίζεται από τις μεταβολές στις ενεργητικές ιδιότητες του κυττάρου, δηλαδή τη μείωση της έντασης και του ρυθμού ανόδου του δυναμικού ενέργειας. Στη συνέχεια, οι αλλαγές στις παθητικές ιδιότητες του μυοκαρδίου (στις αντιστάσεις δηλαδή της κυτταρικής μεμβράνης και του εξωκυττάρου χώρου) διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην μείωση της ταχύτητα αγωγής. Μετά τα πρώτα 15 λεπτά ισχαιμίας, η σημαντική αύξηση της αντίστασης που βρίσκει το ερέθισμα κατά μήκος της μυϊκής ίνας μειώνει δραστικά την ταχύτητα αγωγής του. Η κύρια αιτία του φαινομένου είναι το κλείσιμο των χασματικών συνάψεων, λόγω της αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης νατρίου και ασβεστίου, της μείωσης των ενεργειακών αποθεμάτων και της άθροισης των μακράς αλύσου ακυλο-καρνιτινών. Οι παραπάνω μεταβολές στη λειτουργία των χασματικών συνάψεων δεν συμβαίνουν στον ίδιο βαθμό σε όλο το ισχαιμικό μυοκάρδιο. Αυτός είναι ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει την ανομοιογένεια και ευνοεί τη γένεση των αρρυθμιών (10, 25).

5.5. Ανά φάση οι μηχανισμοί πρόκλησης των αρρυθμιών μετά από οξεία ισχαιμία

Η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου συνεπάγεται σημαντικές αλλαγές στο μεταβολισμό και στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του προσβεβλημένου μυοκαρδίου. Τα φαινόμενα που εξελίσσονται σε κάθε μία από της δύο φάσεις, όπως έχουν οριστεί πιο πάνω, είναι διαφορετικά. Αυτό από μόνο του δικαιολογεί τους διαφορετικούς μηχανισμούς να ευθύνονται για τη γένεση των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών σε



κάθε φάση. Έτσι στη φάση I, ο μηχανισμός επανεισόδου και τα ρεύματα της βλάβης ανάμεσα στο υγιές και το ισχαιμικό μυοκάρδιο ευθύνονται για τις αρρυθμίες που συμβαίνουν στα πρώτα 30 λεπτά της ισχαιμίας. Στη φάση II, όπου λαμβάνουν χώρα οι διαδικασίες οργάνωσης του εμφράκτου, η πυροδοτούμενη δραστηριότητα (και πιο συγκεκριμένα οι όψιμες μετεκπολώσεις) σε συνδυασμό με το μηχανισμό της επανεισόδου θεωρούνται ως οι κύριοι μηχανισμοί πρόκλησης των κοιλιακών αρρυθμιών (11, 25).

6. Στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Πολλοί παράγοντες ευθύνονται για την εμφάνιση των κοιλιακών αρρυθμιών μετά από οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου. Πολλές είναι αντίστοιχα και οι θεραπευτικές στρατηγικές που έχουν προταθεί για την αντιμετώπισή τους. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο περιορισμός του μεγέθους του εμφράγματος, η μείωση της πιθανότητας ενός νέου ισχαιμικού επεισοδίου και φάρμακα με αντιαρρυθμική δράση ή παρεμβάσεις που αποσκοπούν στην άμεση αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού μετά την εμφάνιση μιας αρρυθμίας. Ο στόχος είναι διπλός, τόσο η πρόληψη της εμφάνισης αυτών των αρρυθμιών όσο και η άμεση καταστολή τους.

Η πρόληψη των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών περιλαμβάνει ένα πρωτοπαθές και ένα δευτεροπαθές σκέλος. Τα πρωτοπαθή μέτρα αποσκοπούν στην αντιμετώπιση μιας εμμένουσας κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, που ακόμη δεν έχουν εκδηλώσει κάποιο θανατηφόρο για τη ζωή τους συμβάν. Όταν τα μέτρα αυτά εφαρμόζονται σε άτομα που έχουν επιβιώσει μετά από καρδιακή ανακοπή ή που



έχουν εμφανίσει επεισόδια αιμοδυναμικά ασταθούς κοιλιακής ταχυκαρδίας, τότε μιλάμε για δευτεροπαθή μέτρα πρόληψης.

Μπορούμε να διακρίνουμε τα υπάρχοντα μέτρα πρόληψης σε φαρμακευτική αγωγή χωρίς αντιαρρυθμική δράση ή με αντιαρρυθμική δράση και στις συσκευές αποκατάστασης του καρδιακού ρυθμού- αυτόματοι απινιδιστές.

6.1. Φαρμακευτική αγωγή χωρίς αντιαρρυθμική δράση

Φαρμακευτικές ουσίες που δεν επηρεάζουν άμεσα τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, έχουν σημαντική θέση στην πρόληψη των θανατηφόρων κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών μετά από οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης, οι στατίνες, τα ω-3 λιπαρά οξέα και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη). Οι συγκεκριμένοι παράγοντες αποδεδειγμένα μειώνουν τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο τρόπος με τον οποίο το επιτυγχάνουν διαφέρει ανά περίπτωση (7, 27).

6.2. Φαρμακευτική αγωγή με ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες.

Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα μεταβάλουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου και με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνουν τον τερματισμό του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού. Επιπλέον, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μπορεί να επάγουν τις αρρυθμίες και η ιδιότητά τους αυτή είναι ευρέως γνωστή ως προαρρυθμική δράση.



Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με τον κύριο μηχανισμό δράσης τους. Η κατάταξη των Singh και Vaughan Williams (1970), με κάποιες τροποποιήσεις βέβαια, χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα. Στην *κατηγορία I* ανήκουν όλα τα τοπικά αναισθητικά, που αναστέλλουν τους διαύλους νατρίου και επηρεάζουν τη φάση 0 του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου. Εδώ ανήκουν φάρμακα όπως η λιδοκαΐνη, η κινιδίνη, η προκαϊναμίδη και η φαινυτοΐνη. Φάρμακα, όπως η προπρανολόλη, που ανταγωνίζονται τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ανήκουν στην *κατηγορία II*. Στην *κατηγορία III* ανήκουν φάρμακα που παρατείνουν τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου, με κύριο εκπρόσωπο τη σοταλόλη. Τέλος, η βεραπαμίλη και άλλες ουσίες που αναστέλλουν τους διαύλους του ασβεστίου ανήκουν στην *κατηγορία IV* (28).

Η θεραπευτική χρήση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων μετά από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει μελετηθεί εκτεταμένα (πίνακας 4). Κοινό συμπέρασμα των μελετών είναι ότι, η φαρμακευτική καταστολή των μη εμμενουσών κοιλιακών αρρυθμιών δεν συνεπάγεται και μείωση του κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο που διατρέχουν αυτοί οι ασθενείς. Αντίθετα μάλιστα, πολλά από τα αντιαρρυθμικά φάρμακα όταν χορηγήθηκαν σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αύξησαν τη θνητότητα.



Πίνακας 4: η επίδραση παραγόντων με ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες στη θνητότητα των ασθενών μετά από OEM.

Κατηγορία	Παράγοντας	Σ. Κ. Θ. (95% δε)	p
Τάξης I	Αποκλειστές διαύλων νατρίου	1.38 (0.98–1.95)	<0.05
Τάξης II	β αποκλειστές κατά τη διάρκεια του OEM	0.87 (0.77- 0.98)	0.02
	μετά το OEM	0.77 (0.70–0.84)	<0.001
Τάξης III	Αποκλειστές διαύλων καλίου	1.65 (1.15- 2.36)	<0.006
Τάξης IV	Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	1.04 (0.95–1.14)	<0.41

δε= διάστημα εμπιστοσύνης, ΣΚΘ= σχετικός κίνδυνος θανάτου

Ανταρρυθμικά φάρμακα της τάξης I (ανταγωνιστές των διαύλων νατρίου)

Οι ανταγωνιστές των διαύλων του νατρίου, στο σύνολό τους, δεν έχουν ένδειξη για προφυλακτική χορήγηση σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η προαρρυθμική τους δράση ενοχοποιήθηκε για τα απογοητευτικά αποτελέσματα των μελετών CAST (Cardiac Arrhythmias Suppression Trial) I και II. Και οι δύο μελέτες τερματίστηκαν πρόωρα, η πρώτη λόγω της αυξημένης θνητότητας που καταγράφηκε στην ομάδα των ασθενών υπό αγωγή και η δεύτερη λόγω απουσίας σημαντικής

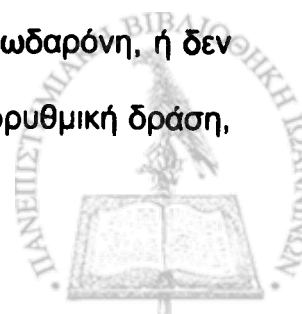


ωφέλειας από τη θεραπεία. Τα φάρμακα της τάξης I εκδηλώνουν τις αρνητικές τους επιπτώσεις από τον πρώτο μήνα της αγωγής, παραμένουν όμως επιβλαβή και μετά από αυτό το χρονικό διάστημα. Η προαρρυθμική δράση των ανταγωνιστών των διαύλων του νατρίου οφείλεται στις διαταραχές στην αγωγή του ερεθίσματος που προκαλούν. Η δράση τους αυτή δεν σχετίζεται πάντα με υψηλά επίπεδα του φαρμάκου. Οι θεραπευτικές δόσεις των φαρμάκων αρκούν για να εκδηλωθεί προαρρυθμία σε έδαφος οξείας ισχαιμίας το μυοκαρδίου.

Εν κατακλείδι, οι ανταγωνιστές των διαύλων νατρίου δεν προσφέρονται για προληπτική αντιμετώπιση των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, τόσο στα πλαίσια της πρωτοπαθούς όσο και της δευτεροπαθούς πρόληψης (7, 27, 28).

Αντιαρρυθμικά φάρμακα της τάξης II (αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων)

Τα δεδομένα των τελευταίων δύο δεκαετιών δείχνουν με βεβαιότητα την ευεργετική επίδραση των β-αδρενεργικών αποκλειστών στην κλινική πορεία των ασθενών με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μειώνουν σημαντικά τη θνητότητα όταν χορηγούνται στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μετά την φάση της οξείας ισχαιμίας και τέλος σε ασθενείς με διαταραχή της συστολικής λειτουργίας της καρδιάς. Στην τελευταία δε κατηγορία ασθενών, οι β-αποκλειστές έχουν τη μέγιστη αποτελεσματικότητα. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης 9 κλινικών μελετών, με συνολικά καταγεγραμμένους 13 678 ασθενείς που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και στους οποίους χορηγήθηκαν β-αποκλειστές, δείχνουν μείωση της ολικής θνητότητας κατά 24%. Η θεραπευτική αξία των β-αποκλειστών επαυξάνεται όταν συν-χορηγούνται με άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως η αμιωδαρόνη, ή δεν επηρεάζεται από την υποστηρικτική αγωγή με φάρμακα χωρίς αντιαρρυθμική δράση,



όπως οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α ΜΕΑ) ή η ασπιρίνη. Επομένως, η προσθήκη β-αποκλειστή στην αγωγή των ασθενών με ισχαιμία είναι επιβεβλημένη (7, 27, 29).

Ανταρρυθμικά φάρμακα της τάξης III (αποκλειστές των διαύλων καλίου)

Τα φάρμακα που ανήκουν αποκλειστικά σε αυτή την κατηγορία, παρατείνουν την επαναπόλωση του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου, επομένως και τη διάρκειά του. Με τον τρόπο αυτό αυξάνουν την ανερέθιστη περίοδο του μυοκαρδίου και καθιστούν τον ιστό μη δεκτικό σε νέα πρώιμα ερεθίσματα. Στην άλλη πλευρά του νομίσματος όμως, η παράταση του δυναμικού προδιαθέτει για πρώιμες μετεκπολώσεις, ικανές να επάγουν τον μηχανισμό της επανεισόδου και αρρυθμίες του τύπου torsade de pointes. Οι υπάρχουσες κλινικές μελέτες απέδειξαν την αναποτελεσματικότητα των αντιαρρυθμικών φαρμάκων με καθαρή δράση τύπου III στην πρόληψη των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η D-σοταλόλη αυξάνει την πιθανότητα να συμβούν θανατηφόρα καρδιακά επεισόδια (30), ενώ η δοφετιλίδη δεν μεταβάλλει την επιβίωση των ασθενών με ισχαιμία του μυοκαρδίου (31). Τόσο η D-σοταλόλη όσο και η δοφετιλίδη, αναστέλλουν την ταχεία συνιστώσα του επανορθωτικού ρεύματος του καλίου IK^+ , δηλαδή το ρεύμα IKr (27). Αντίθετα, αντιαρρυθμικά φάρμακα που συνδυάζουν τη δράση τύπου III και συμπαθηκολυτικές ιδιότητες, έχει φανεί ότι έχουν θετική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην περίπτωση αυτή ανήκουν η D-L σοταλόλη και η αμιωδαρόνη .



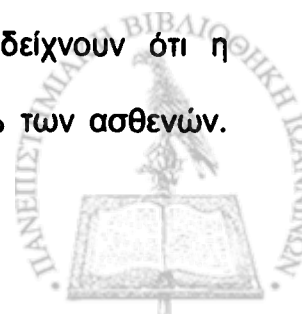
Αντιαρρυθμικά φάρμακα της τάξης IV (ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου)

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δείχνουν ότι οι ανταγωνιστές ασβεστίου μάλλον αυξάνουν την ολική θνητότητα. Παρόλο που σε πειραματικό επίπεδο, η αντιϊσχαιμική δράση αυτών των φαρμάκων έχει αποδειχτεί, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για τη θεραπευτική χρησιμότητά τους στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, τα αντιαρρυθμικά φάρμακα με δράση τύπου IV δεν συνιστώνται για την πρόληψη των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών (7).

Η αμιωδαρόνη

Παραδοσιακά, η αμιωδαρόνη συγκαταλέγεται στα αντιαρρυθμικά φάρμακα της τάξης III κατά Vaughan Williams, καθώς κατά τη χρόνια χορήγησή της επιμηκύνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου. Ο μηχανισμός δράσης της όμως είναι αρκετά πολύπλοκος και περιλαμβάνει στοιχεία και από τις άλλες κατηγορίες των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, η αμιωδαρόνη αναστέλλει τους διαύλους νατρίου, έχει αντιαδρενεργική δράση, διαστέλλει τα στεφανιαία αγγεία και τέλος επηρεάζει τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο μυοκάρδιο (32).

Η αντιαρρυθμική της δράση είναι καλά τεκμηριωμένη όσον αφορά την θεραπεία των πρώιμων κοιλιακών εκπολώσεων και της μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η αμιωδαρόνη είναι αποτελεσματική στο 86% των ασθενών με συχνούς έκτακτους κοιλιακούς παλμούς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η θεραπευτική της ισχύς απέναντι στις θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες όμως, δεν έχει επιβεβαιωθεί με μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές. Μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών με συμπτωματικές κοιλιακές ταχυκαρδίες και κοιλιακή μαρμαρυγή, δείχνουν ότι η αμιωδαρόνη καταστέλλει πλήρως τα επεισόδια αρρυθμίας στο 72% των ασθενών.



Την υπεροχή της αμιωδαρόνης στην αντιμετώπιση της κοιλιακής μαρμαρυγής έναντι των αντιαρρυθμικών της τάξης I κατά Vaughan-Williams, έδειξε η μελέτη The Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation (CASCADE). Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη που έχει διεξαχθεί με αυτό το σκοπό. Η συστηματική χορήγηση αμιωδαρόνης σε ασθενείς που εμφάνισαν επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής εκτός νοσοκομείου, απέτρεψε την εμφάνιση νέων επεισοδίων στα επόμενα 4 χρόνια σε ένα ποσοστό 52%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα ελέγχου που λάμβανε τη συνήθη θεραπεία ήταν 36%. Η διαφορά αυτή αντιστοιχεί σε μια μείωση των επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής της τάξης του 44% για την ομάδα της αμιωδαρόνης. Στα πέντε χρόνια παρακολούθησης ασθενών με ιστορικό δυνητικά θανατηφόρων επεισοδίων κοιλιακών αρρυθμιών που τέθηκαν σε αγωγή με αμιωδαρόνη, η συνολική πιθανότητα αποτυχίας του φαρμάκου εκτιμήθηκε γύρω στο 50%. Στη συγκεκριμένη μελέτη, ως αποτυχία του φαρμάκου ορίστηκε το άθροισμα του ποσοστού αιφνίδιου θανάτου, της επανεμφάνισης των αρρυθμιών και της διακοπής του φαρμάκου. Εν ολίγοις, η πεποίθηση ότι η αμιωδαρόνη αποτρέπει την επανεμφάνιση των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών βασίζεται περισσότερο στην μακρά κλινική εμπειρία από τη χρήση του φαρμάκου τα τελευταία 30 χρόνια, παρά στα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών (33).

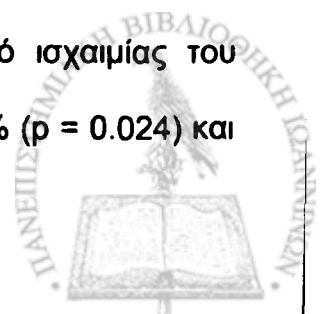
Τη δυσπιστία ως προς την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ενισχύουν τα δεδομένα μελετών σχετικά με τη χορήγηση της αμιωδαρόνης για την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι δύο μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT) και η Canadian Myocardial



Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT), δεν έδειξαν κάποιο καθαρό προβάδισμα για την αμιωδαρόνη.

Η μελέτη EMIAT (29) σχεδιάστηκε έτσι ώστε να εκτιμηθεί η ικανότητα του φαρμάκου, ως προς το εικονικό, να μειώσει τη θνητότητα σε ασθενείς με μειωμένη συστολική λειτουργία (κλάσμα εξώθησης < 40%) μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πράγματι, η αμιωδαρόνη μείωσε την θνητότητα λόγω αρρυθμιών κατά 35% ($p = 0.05$), χωρίς όμως να επηρεάσει με οποιοδήποτε τρόπο τη συνολική θνητότητα ή τη θνητότητα που οφείλεται σε καρδιακά αίτια γενικότερα (102 θάνατοι σημειώθηκαν στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο, 103 στην ομάδα της αμιωδαρόνης). Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη CAMIAT (34) εκτιμήθηκε η ικανότητα της αμιωδαρόνης να μειώσει τους θανάτους από αρρυθμίες σε ασθενείς που έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και παρουσιάζουν συχνούς έκτακτους κοιλιακού παλμούς (> 10 παλμούς την ώρα) ή επεισόδια κοιλιακή ταχυκαρδίας ως προς το εικονικό φάρμακο. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων με βάση την πρόθεση για θεραπεία έδειξε ότι η αμιωδαρόνη μειώνει το σχετικό κίνδυνο θανάτου από αρρυθμίες ή τα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής κατά 38.2%. Η συνολική θνητότητα μειώθηκε κατά 18%, χωρίς όμως η μείωση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0.29$).

Οι κλινικές δοκιμές για την προληπτική χορήγηση της αμιωδαρόνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, πραγματοποιήθηκαν και σε ομάδες ασθενών με δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η μελέτη Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiac en Argentina (GESICA), είχε ως σκοπό να εκτιμήσει την επίδραση της χρόνιας αγωγής χαμηλών δόσεων αμιωδαρόνης σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς συμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες. Από τους 516 ασθενείς που συγκαταλέχθηκαν, μόνο το 31% είχε ιστορικό ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η αμιωδαρόνη μείωσε τη συνολική θνητότητα κατά 28% ($p = 0.024$) και



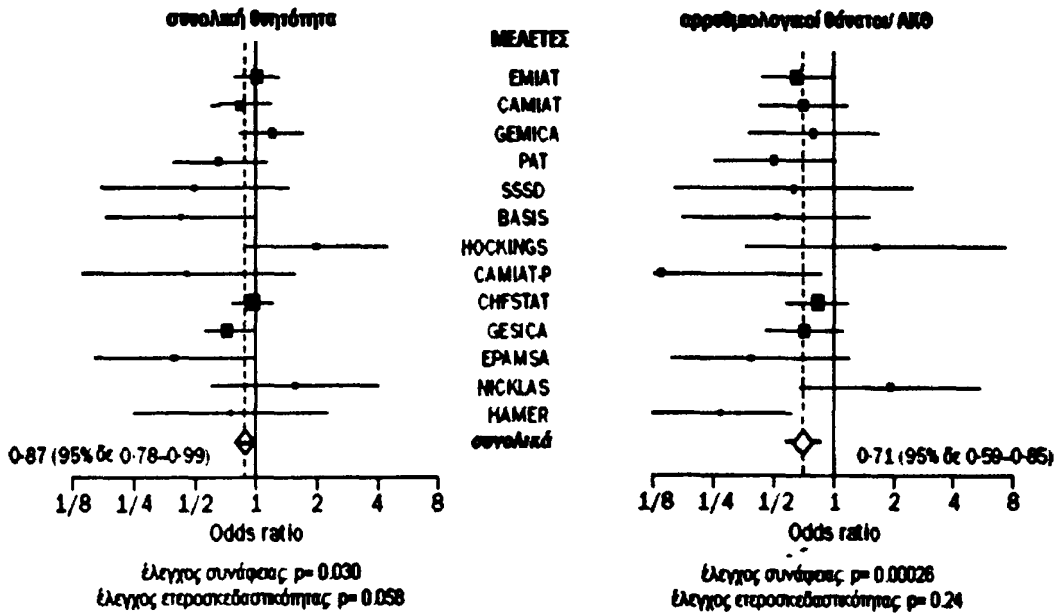
την επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου στους ασθενείς με προϊύσα καρδιακή ανεπάρκεια κατά 27% ($p = 0.16$) (35).

Στη μελέτη The Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (CHF STAT) συμπεριλήφθηκαν 674 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο από 40% και περισσότερες από 10 έκτακτες κοιλιακές συστολές την ώρα. Το 71% των ασθενών έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας. Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην ολική θνητότητα ($p = 0.60$) και στην επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου ($p = 0.43$) ανάμεσα στην ομάδα της αμιωδαρόνη και του εικονικού φαρμάκου (36). Στην περίπτωση δε της μελέτης SCD-HeFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), η αμιωδαρόνη δεν μετέβαλλε την πρόγνωση για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσμα εξώθησης <35%) σταδίου NYHA II σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ αντίθετα επιδείνωσε την πορεία των ασθενών σταδίου NYHA III (37).

Αντίθετα, τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης 15 μελετών που πραγματοποιήθηκε από τους Sim και τους συνεργάτες (38) έδειξαν μείωση της συνολικής θνητότητας σε ποσοστό 19% ($p < 0.01$), της θνητότητας από καρδιακά αίτια (23%, $p < 0.001$) και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (30%, $p < 0.001$) μετά από χρόνια αγωγή με αμιωδαρόνη σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από την The Amiodarone Trials Meta-Analysis, η οποία συμπεριέλαβε 6553 ασθενείς από συνολικά 13 μελέτες (39). Τα δεδομένα των μετα-αναλύσεων δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί με μεγάλης κλίμακας κλινικές δοκιμές (εικόνα 5).



Εικόνα 5: συγκεντρωτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων 13 κλινικών μελετών για την αμιωδαρόνη. Το μέγεθος των τετραγώνων είναι ανάλογο με το πλήθος των πληροφοριών που παρείχε η κάθε μελέτη, ενώ οι γραμμές αντιστοιχούν στο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (δε).



Τα δεδομένα των μελετών για τη πάγια και συστηματική χρήση της αμιωδαρόνης για την πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν είναι τόσο αισιόδοξα (πίνακας 5). Παρόλα αυτά, η αμιωδαρόνη παραμένει η πρώτη επιλογή των κλινικών ιατρών για την αντιμετώπιση υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών. Αυτό οφείλεται στην ιδιαίτερως χαμηλή καρδιοτοξικότητα του φαρμάκου.

Πίνακας 5: τα αποτελέσματα των κυριότερων κλινικών μελετών για την αμιωδαρόνη

ΣΝ= στεφανιαία νόσος, ν= αριθμός ασθενών, σκ= σχετικός κίνδυνος, ΑΚΘ= αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Μελέτη	Έτος	ν	ΣΝ (%)	Θνητότητα (σκ)	ΑΚΘ
Ceremuzynski	1992	613	100	42% μείωση	50% μείωση, p= 0.07
GESICA	1994	516	39	28% μείωση	27% μείωση, p= 0.16
CHF STAT	1995	674	71	Χωρίς όφελος	21% μείωση
CAMIAT	1995	1202	100	Χωρίς όφελος	38% μείωση
EMIAT	1997	1486	100	Χωρίς όφελος	35% μείωση
SCD- HeFT	2005	2521	52	Χωρίς όφελος	Μη σημαντική μείωση

Η χρόνια από του στόματος θεραπεία με αμιωδαρόνης έχει ενοχοποιηθεί για προαρρυθμική δράση σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αλλά συνολικά η πιθανότητα η αμιωδαρόνη να επάγει torsade de pointes υπολογίζεται σε λιγότερο από 1% (40). Πειραματικές μελέτες δε επιβεβαιώνουν τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών (41, 42). Συνάμα, το φάρμακο είναι σχετικά καλά ανεκτό σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, καθώς έχει περιορισμένη αρνητική ινότροπο δράση, και δεν προκαλεί σημαντική βραδυκαρδία που να επιβάλλει άμεσα τη διακοπή του (33).

Η οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης ενδοφλεβίως, επιφέρει άμεσα θεραπευτικά αποτελέσματα αλλά εμφανίζει αρνητική ινότροπο δράση και περιφερική

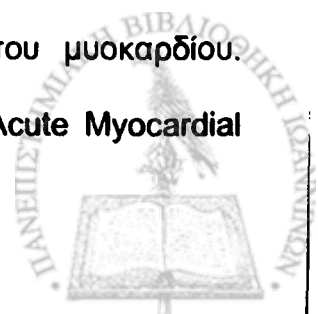


αγγειοδιαστολή που συνοδεύεται από υπόταση. Η προαρρυθμική δράση της αμιωδαρόνης κατά την οξεία χορήγησή της είναι αμελητέα ως και μηδενική. Εν τέλει, η οξεία χορήγηση αμιωδαρόνης αποδεικνύεται εξίσου αποτελεσματική σε σύγκριση με φάρμακα με αμιγή δράση τύπου III, όπως το βρετύλιο, αλλά παραμένει πιο ασφαλής όσον αφορά την εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών από την καρδιά ή από άλλα όργανα (43, 44).

6.3. Μηχανικά μέσα - αυτόματοι απινιδιστές (ICD)

Είκοσι πέντε χρόνια πριν, έγινε η πρώτη εμφύτευση αυτόματου απινιδιστή σε άνθρωπο στο νοσοκομείο Johns Hopkins στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής από τον Michel Mirowski. Τις δύο δεκαετίες που ακολούθησαν, οι αυτόματοι απινιδιστές βελτιώθηκαν, ώστε πλέον να διαθέτουμε μικρότερες σε μέγεθος συσκευές και πιο αξιόπιστες. Η τοποθέτηση της γεννήτριας υποδορίως και των ηλεκτροδίων μέσω περιφερικής φλέβας, χωρίς να απαιτείται το άνοιγμα της θωρακικής κοιλότητας, έκαναν την εφαρμογή τους εύκολη και σχετικά ακίνδυνη. Οι αυτόματοι απινιδιστές έχουν πρωταρχική θέση τόσο στην πρωτοπαθή όσο και στη δευτεροπαθή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί με χρόνια στεφανιαία νόσο, με ασυμπτωματική μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία που μεταπίπτει σε εμμένουσα με κατάλληλη ηλεκτρική διέγερση και κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40%, φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο από την προληπτική τοποθέτηση αυτών των συσκευών (7).

Οι αυτόματοι απινιδιστές δεν έχουν καμία θέση στην αντιμετώπιση των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών στην οξεία φάση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Απάντηση στο ζήτημα αυτό έδωσε η μελέτη The Defibrillator in Acute Myocardial



Infarction Trial (DINAMIT). Στα πλαίσια αυτής της μελέτης επελέγησαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εντός 6 με 40 ημερών από το συμβάν, με κλάσμα εξώθηση μικρότερο από 35% και διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Μετά από τους 30 περίπου μήνες παρακολούθησης, η συνολική θνητότητα στην ομάδα που τοποθετήθηκε αυτόματος απινιδιστής δεν διέφερε σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (από τους 120 θανάτους που σημειώθηκαν συνολικά, 62 παρατηρήθηκαν στην ομάδα ICD και 58 στην ομάδα ελέγχου, $p=0.66$). Παρόλο που η χρήση αυτόματου απινιδιστή μείωσε σημαντικά τους θανάτους από αρρυθμίες ($p=0.009$), η παράλληλη αύξηση των θανάτων που οφείλονται σε μη καρδιακά αίτια εξουδετέρωσε το πιθανό όφελος που μπορούσε να προκύψει από την εφαρμογή των συγκεκριμένων συσκευών (45).

7. Η αμιωδαρόνη

Η αμιωδαρόνη παρασκευάστηκε το 1961 στα εργαστήρια Labaz του Βελγίου, στα πλαίσια μιας έρευνας σχετικά με ουσίες με ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση. Για αρκετό διάστημα, η αμιωδαρόνη θεωρούνταν ότι διαθέτει μόνο αντιστηθαγικές ιδιότητες. Το 1969 για πρώτη φορά δημοσιεύτηκαν πειραματικά δεδομένα που αποδείκνυαν τις αντιαρρυθμικές ιδιότητες του φαρμάκου. Οι πρώτες αναφορές για την αντιαρρυθμική δράση της αμιωδαρόνης σε ανθρώπους έγιναν στις αρχές της δεκαετίας του 70. Στα τέλη αυτής της δεκαετίας, πραγματοποιήθηκε και η πρώτη κλινική μελέτη για την από του στόματος χορήγηση της αμιωδαρόνης από τον Dr. Rosenbaum. Γρήγορα, η αμιωδαρόνη «κατέκτησε» την Ευρώπη και στα μέσα της δεκαετίας του 80 πήρε έγκριση και από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και

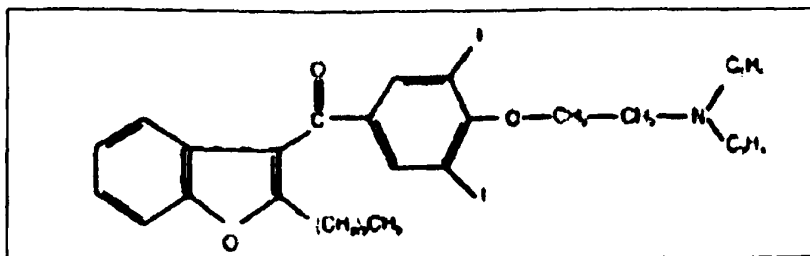


Φαρμάκων. Στα τέλη της δεκαετίας του 90, η αμιωδαρόνη ήταν ήδη ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα, καταλαμβάνοντας το 24.1% της συνταγογραφίας των αντιαρρυθμικών φαρμάκων (33, 46).

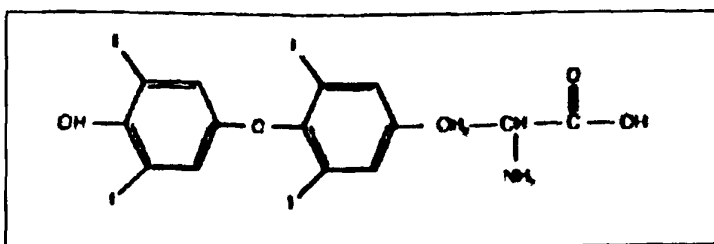
7.1. Φαρμακολογία – φαρμακοκινητική

Η αμιωδαρόνη είναι προϊόν του βενζοφουρανίου [(2-butylbenzofuran-3-yl)- [4-(2-diethylaminoethoxy)- 3,5-diiodo-phenyl]- methanone] και η δομή του μοιάζει με αυτή του μορίου της θυροξίνης (εικόνα 6). Το 37% του μοριακού της βάρους αντιστοιχεί στο ιώδιο. Ένα 10% του μορίου περίπου αποϊωδιώνεται ημερησίως. Η δόση συντήρησης του φαρμάκου κυμαίνεται από 200 έως 600 mg/ημερησίως και επομένως αποδίδει 7 με 21mg ιωδίου κάθε μέρα. Με δεδομένο ότι η βέλτιστη ημερήσια πρόσληψη ιωδίου κυμαίνεται στα 150-200 μg, η θεραπεία με αμιωδαρόνη συνοδεύεται από πρόσληψη ιωδίου 50 με 100 φορές πάνω από το αναμενόμενο (47).

Εικόνα 6: οι χημικοί τύποι της αμιωδαρόνης και της θυροξίνης



ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ



ΘΥΡΟΞΙΝΗ (T4)



Το ποσοστό απορρόφησης της αμιωδαρόνης μετά από την από του στόματος χορήγησή της κυμαίνεται από 35 με 65%. Επιπλέον, η αμιωδαρόνη κατανέμεται και αθροίζεται σε διάφορους ιστούς χάρη στο λιπόφιλο χαρακτήρα της, από όπου αποδεσμεύεται με αργούς ρυθμούς ακόμη και μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Ανάμεσα σε αυτούς περιλαμβάνονται πρωτίστως ο λιπώδης ιστός, το ήπαρ, οι πνεύμονες και σε λιγότερο βαθμό οι νεφροί, η καρδιά, οι σκελετικοί μύες, ο θυρεοειδής και ο εγκέφαλος. Για παράδειγμα, τα επίπεδα του φαρμάκου στον καρδιακό ιστό είναι 20 φορές υψηλότερα σε σχέση με το πλάσμα και στο λιπώδη ιστό 300 φορές.

Ο λιπόφιλος χαρακτήρας του φαρμάκου ευθύνεται και για τον ιδιαίτερα παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής του. Χρειάζονται περίπου 60 ημέρες για να μειωθούν τα επίπεδα του φαρμάκου στο μισό, μετά από χρόνια χορήγησή του από το στόμα. Πολύ πιθανό δε η γρήγορη απομάκρυνση της αμιωδαρόνης από το πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, να αντιστοιχεί σε ανακατανομή του φαρμάκου από το αγγειακό δίκτυο στους υπόλοιπους ιστούς παρά στην πραγματική κάθαρσή του από τον οργανισμό. Τέλος, η απομάκρυνση της αμιωδαρόνης από τον οργανισμό γίνεται κυρίως με τη χολή και τα κόπρανα (33, 47, 48).

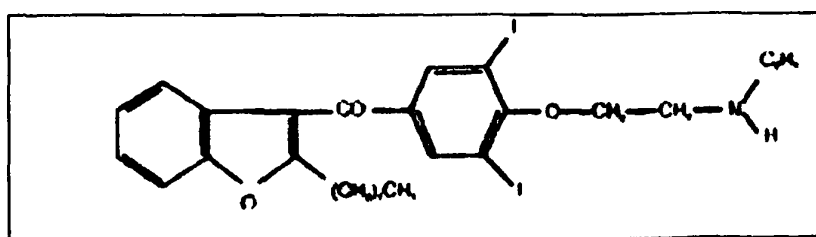
Η αργή κατανομή της αμιωδαρόνης στους ιστούς, έχει ως αποτέλεσμα να χρειάζεται σημαντικό χρονικό διάστημα μέχρι τα επίπεδα του φαρμάκου να φτάσουν σε σταθερά επίπεδα. Το χρονικό αυτό διάστημα μπορεί να ξεπεράσει και τον ένα μήνα. Για το λόγω αυτό, υψηλές δόσεις εφόδου χρησιμοποιούνται κατά την έναρξη της αγωγής ώστε να επιταχυνθεί το πρώτο μεταβατικό στάδιο που χαρακτηρίζει την από του στόματος χορήγηση της αμιωδαρόνης (33). Αντίστοιχα, καθυστέρηση παρατηρείται και στην επίτευξη του επιθυμητού θεραπευτικού αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, η



αμιωδαρόνη μεταβάλλει στο μέγιστο βαθμό τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους στους κόλπους και στον κολποκοιλιακό κόμβο μετά τις 2 εβδομάδες, αλλά χρειάζεται να περάσουν 10 εβδομάδες μέχρι να σημειωθεί αύξηση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας στις κοιλίες. Τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα κυμαίνονται από 0.5 έως 2.0 μg/ml. Παρόλα αυτά τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα και τους ιστούς δεν σχετίζονται στενά με την αντιαρρυθμική δράση της αμιωδαρόνης και για αυτό η μέτρησή τους δεν χρησιμοποιείται ως δείκτης δραστηριότητας του φαρμάκου στην κλινική πράξη (33, 49).

Η αμιωδαρόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 3A4 προς δεσεθυλ-αμιωδαρόνη (εικόνα 7). Ο ίδιος ο μεταβολίτης διαθέτει φαρμακολογική δράση αντίστοιχη της αμιωδαρόνης και πιθανόν αυτή να είναι πιο ισχυρή. Η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη αθροίζεται στον ιστού μετά από χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης, φτάνει σε συγκεντρώσεις που ξεπερνούν τη μητρική ουσία και αποβάλλεται με ιδιαίτερα αργό ρυθμό από τον οργανισμό (32).

Εικόνα 7: ο χημικός τύπος της δεσεθυλ αμιωδαρόνης



Δεσεθυλ- αμιωδαρόνη



7.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλα όργανα εκτός της καρδιάς.

Ένα σημαντικό μειονέκτημα της μακροχρόνιας θεραπείας με αμιωδαρόνη είναι οι συχνές και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιωδαρόνης σε όργανα πέραν της καρδιάς περιορίζουν σημαντικά την κλινική της χρήση (πίνακας 6). Πιο σημαντικές από αυτές θεωρούνται, η πνευμονική διήθηση, οι διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και η περιφερική νευροπάθεια. Άλλες από αυτές είναι επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς και άλλες επιβάλλουν τη διακοπή της αγωγής. Η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της αμιωδαρόνης εξαρτάται τόσο από την ημερήσια δόση του φαρμάκου όσο και από τη συνολική διάρκεια της θεραπείας (48).

Πίνακας 6: παρενέργειες της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης σε άλλα όργανα εκτός της καρδιάς

Παρενέργειες	Συνολική επίπτωση επί της %
Κερατοειδής: μικροεναποθέσεις	100
Γαστρεντερικό σύστ.: ανορεξία, ναυτία	80
Δέρμα: φωτοευαισθησία, αποχρωματισμός	55-75
ΝΣ: αταξία, τρόμος, περιφερική νευροπάθεια	48
δ. δεικτών ηπατικής λειτουργίας, σπάνια τοξική ηπατίτιδα	25
Θυρεοειδής: υπερ- ή υποθυρεοειδισμός	14-18
Πνεύμονες: διάμεση πνευμονίτις	10-13
Γεννητικά Όργανα: επιδιδυμίτιδα	11
Μαστός: γυναικομαστία	σπάνια

ΝΣ = νευρικό σύστημα



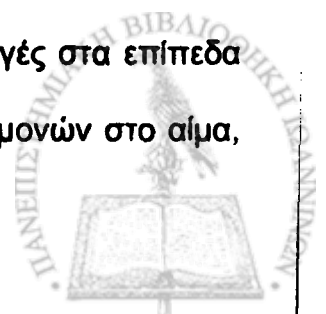
Η πνευμονική ίνωση είναι ιδιαίτερα σοβαρή επιπλοκή και μπορεί να αποβεί μοιραία για τον ασθενή. Η διάγνωσή της γίνεται με την παρουσία διάμεσων διηθήσεων στην ακτινογραφία θώρακος και κλινικά μπορεί με ήπια δύσπνοια. Η εμφάνιση της συγκεκριμένης επιπλοκής επιβάλλει τη διακοπή της χορήγησης της αμιωδαρόνης. Με βάση τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης, ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης της πνευμονικής ίνωσης μετά από τον ένα χρόνο χορήγησης της αμιωδαρόνης υπολογίστηκε στο 1% (33).

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, στους οποίους χορηγείται αμιωδαρόνη, που κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 14% έως 18%, εμφανίζει κάποια επιπλοκή από το θυρεοειδή αδένα. Η διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα μπορεί είναι της μορφής της θυρεοτοξίκωσης ή του υποθυρεοειδισμού. Η μεν πρώτη ενδημεί σε περιοχές με ένδεια ιωδίου και η δεύτερη σε περιοχές με επαρκή πρόσληψη ιωδίου.

Η αμιωδαρόνη επηρεάζει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα με πολλούς τρόπους:

A. Διαταράσσει τον μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών: Στους περιφερικούς ιστούς, ιδίως στο ήπαρ, η αμιωδαρόνη αναστέλλει τη δράση της τύπου I 5'-αποϊωδινάσης (5'-D), η οποία αφαιρεί ένα άτομο ιωδίου από τον εξωτερικό δακτύλιο του μορίου της T4 παράγοντας το μόριο της T3 και από τον εξωτερικό δακτύλιο της rT3 οδηγώντας έτσι στην δημιουργία της 3,3'-διϊωδοθυρονίνης (T2) (50, 51). Επί πλέον, αναστέλλει την είσοδο των θυρεοειδικών ορμονών στους περιφερικούς ιστούς (52). Μέσω αυτών των μηχανισμών η αμιωδαρόνη οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων της T4 στον ορό και τη μείωση των επιπέδων της T3 (53).

B. Δρα στην υπόφυση: Η αμιωδαρόνη προκαλεί αλλαγές και στα επίπεδα της TSH στον ορό κατά τρόπο δόσο- και χρόνο- εξαρτώμενο. Αυτές οι αλλαγές στα επίπεδα της TSH αποδίδονται τόσο στις διακυμάνσεις των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα,



όσο και στην άμεση δράση της αμιωδαρόνης στη σύνθεση και έκκριση της TSH από την υπόφυση (54).

Γ. Άμεση τοξική δράση στον θυρεοειδή αδένα: Η αμιωδαρόνη έχει συν της άλλης και άμεση τοξική δράση στα θυρεοειδικά κύτταρα (55). Η τοξική αυτή δράση συνίσταται σε διαταραχή στην ιστική αρχιτεκτονική δομή του αδένα. Η απόπτωση, η νέκρωση, η λιποφουσκινογένεση, η διήθηση του ιστού με μακροφάγα και η διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου είναι οι μηχανισμοί που πιθανότητα ευθύνονται για την κυτταροτοξική δράση της αμιωδαρόνης. Η τοξική δράση της αμιωδαρόνης έχει παρατηρηθεί και σε μη θυρεοειδικές κυτταρικές σειρές, όπως σε κύτταρα του συνδετικού ιστού (56). Η απόπτωση, ή αλλιώς «προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος», θεωρείται βασικός μηχανισμός πρόκλησης θυρεοειδοπάθειας από την αμιωδαρόνη (56, 57). Η αμιωδαρόνη επάγει την απόπτωση μέσω της απελευθέρωσης του κυτοχρώματος C από τα μιτοχόνδρια, χωρίς να μεταβάλλει την έκφραση των πρωτεϊνών p53, Bcl-2, Bcl-XL και Bax ή να επάγει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (57). Δεν είναι ακόμη διευκρινισμένο κατά πόσο η δράση αυτή της αμιωδαρόνης είναι αποτέλεσμα της απευθείας δράσης της ουσίας ή οφείλεται στο ιώδιο. Η περίσσεια του ιωδίου από μόνη της επάγει την απόπτωση, μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου, και προκαλεί διαταραχές στην μορφολογία και τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα (58).

7.3. Οι δράσεις της αμιωδαρόνης

Η αμιωδαρόνη είναι ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο που δρα σε πολλαπλά επίπεδα. Έχει απευθείας δράση στους ιοντικούς διαύλους, ανταγωνίζεται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, διαστέλλει τα αγγεία,



«ανταγωνίζεται» τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών στο μυοκάρδιο και τέλος μειώνει τη φλεγμονή. Αυτό όμως που κάνει την αμιωδαρόνη να ξεχωρίζει, είναι η διαφορετική της δράση ανάλογα με την οδό και το χρονικό διάστημα χορήγησης του φαρμάκου. Η φαρμακοκινητική και η άθροιση στους ιστούς του ενεργού μεταβολίτη κατά τη χρόνια χορήγηση, δεν αρκούν για να δικαιολογήσουν τα διαφορετικά αποτελέσματα που επιφέρουν στην καρδιά η οξεία και η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης (32).

7.3.1. Η αντιαρρυθμική δράση.

- Η οξεία χορήγηση.

Η μείωση της αγωγιμότητας και της διεγερσιμότητας του μυοκαρδίου χαρακτηρίζουν την οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης. Η οξέως χορηγούμενη αμιωδαρόνη αναστέλλει την εκπόλωση του δυναμικού ενέργειας, είτε αυτή μεσολαβεί μέσω των γρήγορων διαύλων νατρίου είτε μέσω των αργών διαύλων ασβεστίου τύπου L. Η αναστολή των προς τα έξω ρευμάτων του νατρίου εξαρτάται στενά από το δυναμικό και τη συχνότητα διέγερσης του μυοκαρδίου. Για το λόγο αυτό, η δράση της αμιωδαρόνης γίνεται πιο εμφανής σε υψηλές συχνότητες καρδιακής λειτουργίας και κάτω από συνθήκες όπου το δυναμικό στη φάση της ηρεμίας είναι σχετικά εκπολωμένο. Η αναστολή των τύπου L διαύλων ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έντασης του δυναμικού ενέργειας, της κλίσης της κυματομορφής στη φάση 4 του δυναμικού και τέλος του ρυθμού της βηματοδοτικής δραστηριότητας των κυττάρων (59, 60). Με τον τρόπο αυτό, η οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης καταστέλλει τον αυτοματισμό.



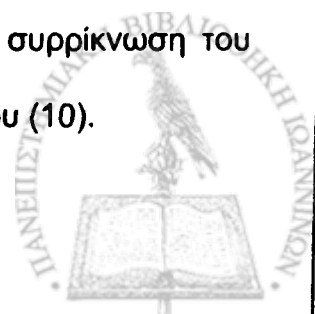
Αντίθετα, η οξεία δράση της αμιωδαρόνης στην επαναπόλωση του δυναμικού ενέργειας του μυοκαρδιακού κυττάρου δεν είναι σαφής (πίνακας 7). Η αμιωδαρόνη επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο κολπικό, στο κοιλιακό μυοκάρδιο και στο ερεθισματοαγωγό δίκτυο των ινών του Purkinje. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ποικίλη δράση της αμιωδαρόνης στα διάφορα ρεύματα του καλίου. Η αμιωδαρόνη επηρεάζει τόσο τα ηλεκτρο-ευαίσθητα ρεύματα του καλίου, όσο και τα ευαίσθητα σε κάποιο διασυνδετικό μόριο ρεύματα του καλίου. Η αμιωδαρόνη αναστέλλει τα ρεύματα IK^+ (60) (πρωτίστως το IK^+_r (61)), IK^+-Ach και IK^+-Na^+ σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις (62) και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις το ρεύμα IK^+_1 (63). Η επίδραση του φαρμάκου στο ρεύμα I_{to} δεν είναι γνωστή με σαφήνεια. Από την άλλη πλευρά, τα δεδομένα που υπάρχουν πάνω στο θέμα αυτό είναι κατά κύριο λόγο πειραματικά και διαφέρουν μεταξύ τους. Η συμμετοχή διαφορετικών ρευμάτων στην επαναπόλωση του δυναμικού ενέργειας από ζώο σε ζώο, καθώς και η χρήση διαφορετικών πειραματικών συνθηκών από μελέτη σε μελέτη, μπορούν να ερμηνεύσουν τα αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη δράση της αμιωδαρόνης στην επαναπόλωση του δυναμικού ενέργειας. Άλλωστε το αποτέλεσμα της δράσης της αμιωδαρόνης στη διάρκεια του δυναμικού είναι προϊόν μιας λεπτής ισορροπίας ανάμεσα στην αναστολή εσώστροφων και εξώστροφων ρευμάτων και η οποία πολύ πιθανό να βρίσκεται σε δυναμική κατάσταση και να αλλάζει ανά περίπτωση.

Πίνακας 7: η οξεία δράση της αμιωδαρόνης στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου.

Μεταβολές της δΔΕ	Είδος ιστού	Αριθμός αναφορών	Είδος πειραματόζωου
αύξηση	κολπικό μυοκάρδιο	2	βάτραχος, επίμυς
	κοιλιακό μυοκάρδιο	6	ινδικό χοιρίδιο, κουνάβι, σκύλος
μείωση	ίνες Purkinje	1	πρόβατο
	κολπικό μυοκάρδιο	1	κουνέλι
	κοιλιακό μυοκάρδιο	2	κουνέλι, ινδικό χοιρίδιο
	απομονωμένα κοιλιακά κύτταρα	1	κουνέλι
	ίνες Purkinje	5	ινδικό χοιρίδιο, σκύλος
καμία μεταβολή	φλεβόκομβος	1	κουνέλι
	κολποκοιλιακός κόμβος	1	κουνέλι
	κολπικό μυοκάρδιο	2	κουνέλι, σκύλος
	κοιλιακό μυοκάρδιο	3	ινδικό χοιρίδιο, κουνέλι, σκύλος

δΔΕ= διάρκεια δυναμικού ενέργειας

Η ικανότητα του φαρμάκου να αναστέλλει μια σειρά από διαφορετικά ρεύματα καλίου, μπορεί να εξυπηρετεί τον αντιαρρυθμικό του ρόλο χωρίς απαραίτητα να παρατείνεται και η διάρκεια του δυναμικού. Πιο συγκεκριμένα, η αμιωδαρόνη χάρη στην ανασταλτική επίδραση που έχει πάνω στα ρεύματα IK^+-Ach και IK^+-Na^+ , που ενεργοποιούνται κάτω από παθολογικές συνθήκες, αποτρέπει τη συρρίκνωση του δυναμικού που παρατηρείται μετά από οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου (10).



Τέλος, η δράση της οξέως χορηγούμενης αμιωδαρόνης στους ιοντικούς διαύλους εξηγεί και τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, η ενδοφλέβια χορήγηση αμιωδαρόνης σε σκύλους βρέθηκε να μειώνει τον φλεβοκομβικό ρυθμό, να παρατείνει την επαναπόλωση και το χρόνο αγωγής του ερεθίσματος στον κολποκοιλιακό κόμβο. Αντίθετα, η επίδραση του φαρμάκου στο κοιλιακό μυοκάρδιο είναι περιορισμένη. Το διορθωμένο ως προς την καρδιακή συχνότητα διάστημα QT [QTc], ένας δείκτης της επαναπόλωσης των κοιλιών, δεν μεταβάλλεται σημαντικά. Η διάρκεια δε του συμπλέγματος QRS, δείκτης της ταχύτητας αγωγής του ερεθίσματος στις κοιλίες, παρατείνεται μόνο στις υψηλές συχνότητες της καρδιακής λειτουργίας, κάτι που αντικατοπτρίζει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ανασταλτικής δράσης της αμιωδαρόνης στους διαύλους του νατρίου (64, 65).

- Η χρόνια χορήγηση.

Δύο σημεία διακρίνουν την αντιαρρυθμική δράση της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης: *πρώτον*, ότι παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας του καρδιακού κυττάρου και *δεύτερον*, ότι ο ενεργός μεταβολίτης του φαρμάκου, η δεσεθυλ- αμιωδαρόνη δηλαδή, αθροίζεται στο μυοκάρδιο και διαθέτει από μόνος του αντιαρρυθμικές ιδιότητες.

- Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της αμιωδαρόνης

Η δράση της αμιωδαρόνης στο δυναμικό ενέργειας.

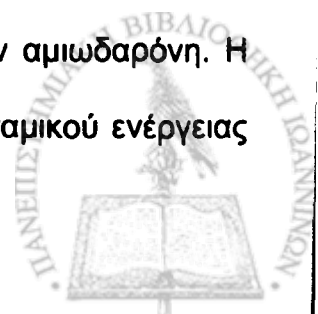
Η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας. Η δράση αυτή του φαρμάκου έχει διαπιστωθεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα. Η ερευνητική ομάδα των Sager et al., κατέγραψε μονοφασικά



δυναμικά ενέργειας από τη δεξιά κοιλία δεκαεννέα ασθενών σε τρεις διαδοχικές φάσεις. Αρχικά έγιναν μετρήσεις πριν τη χορήγηση του φαρμάκου (ομάδα ελέγχου), στη συνέχεια μετά από φόρτιση με αμιωδαρόνη στα 1600 mg ημερησίως για 11 συνολικά ημέρες (ομάδα A) και τέλος σε 15 από αυτούς μετά από ένα χρόνο συνεχούς χορήγησης αμιωδαρόνης στα 300 με 400 mg την ημέρα (ομάδα B). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η φόρτιση με αμιωδαρόνη είναι ικανή να παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης κατά 30 msec ως προς τις αρχικές μετρήσεις (πριν δηλαδή τη χορήγηση του φαρμάκου). Η αύξηση αυτή είναι της τάξης του 10 με 13% και είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, η επίδραση του φαρμάκου στη δΔΕ δεν διέφερε ουσιαστικά ανάμεσα στις ομάδες A και B (66).

Πιο αναλυτικά δεδομένα για τη δράση της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης στην επαναπόλωση του μυοκαρδίου υπάρχουν από πειραματικές μελέτες. Η αμιωδαρόνη έχει βρεθεί ότι παρατείνει σημαντικά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στους κόλπους και τις κοιλίες σε διάφορα είδη πειραματόζων, όπως κουνέλια (67), σκύλους (68), ινδικά χοιρίδια (69) και επίμυες (70, 71). Δεν είναι ξεκαθαρισμένη η δράση του φαρμάκου στο ερεθισματογωγό δίκτυο των ινών του Purkinje, πειράματα σε σκύλους δείχνουν ότι άλλοτε η αμιωδαρόνη παρατείνει το δυναμικό (72) και άλλοτε όχι (73).

Παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας του μυοκαρδίου επιτυγχάνουν και άλλα φάρμακα εκτός της αμιωδαρόνης. Η D-σοταλόλη, μη εκλεκτικός αναστολέας των βραδέως ανορθωτικών ρευμάτων του καλίου (IKs), παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, αλλά η δράση της αυτή σχετίζεται αντίστροφα με το ρυθμός εκπόλωσης του μυοκαρδίου (74). Δεν συμβαίνει το ίδιο και με την αμιωδαρόνη. Η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας



στον ίδιο βαθμό τόσο σε υψηλές όσο και σε χαμηλές συχνότητες εκπόλωσης του μυοκαρδίου, εξασφαλίζοντας με τον τρόπο αυτό την καθολική δραστικότητά της (75). Η επί 3 μήνες καθημερινή χορήγηση 400 mg αμιωδαρόνης σε ασθενείς, είχε ως αποτέλεσμα να παρατείνει τη διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού της δεξιάς κοιλίας κατά 12% σε όλα τα μήκη των κύκλων που δοκιμάσθηκαν κάτω από συνθήκες σταθερής βηματοδότησης. Στα πλαίσια της ίδιας μελέτης, η εφαρμογή έκτακτων κοιλιακών ερεθισμάτων δεν επηρέασε την τύπου III δράση της αμιωδαρόνης, πράγμα που δεν παρατηρήθηκε στην περίπτωση της D-σοταλόλη (74).

Η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης διατηρεί την ικανότητά της να παρατείνει την επαναπόλωση του μυοκαρδίου ακόμα και κάτω από συνθήκες κατεχολαμινικού στρες. Η διέγερση των β-υποδοχέων του συμπαθητικού συστήματος σχετίζεται στενά με τις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες (76). Η έγχυση κατεχολαμινών από μόνη της είναι ικανή να επάγει κοιλιακές αρρυθμίες ακόμη και σε ασθενείς, οι οποίοι δεν εκδηλώνουν κοιλιακή ταχυκαρδία όταν υποβληθούν στη δοκιμασία της προγραμματισμένης ηλεκτρικής διέγερσης (77). Η έγχυση ισοπροτερενόλης σε ασθενείς σε χρόνια αγωγή με αμιωδαρόνη περιόρισε μεν αλλά δεν κατέργησε τη δραστικότητα του φαρμάκου, όπως αυτή εκτιμήθηκε από την ικανότητα του φαρμάκου να παρατείνει την επαναπόλωση και την ανερέθιστη περίοδο στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Οι δύο αυτές παράμετροι, που είναι ενδεικτικές της τύπου III αντιαρρυθμικής δράσης της αμιωδαρόνης, παρέμειναν σημαντικά αυξημένες μετά την έγχυση της ισοπροτερενόλης σε σχέση με τις τιμές αναφοράς (κατά $6 \pm 1\%$ και κατά $8 \pm 2\%$ αντίστοιχα) (78). Δεν συνέβη το ίδιο στην ομάδα των ασθενών που χορηγήθηκε σιμετιλίδη, ένας εκλεκτικός αναστολέας του ρεύματος IK^+ με αμιγή δράση τύπου III. Σε κλινικό επίπεδο, η αμιωδαρόνη παρατείνει το μήκος κύκλου της

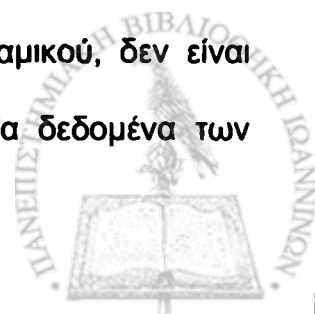


εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, ακόμη και κάτω από συνθήκες κατεχολαμινικού στρες.

Μία ακόμη ιδιαιτερότητα της αμιωδαρόνης είναι η ικανότητά της να μειώνει τη διατοιχωματική διασπορά της επαναπόλωσης στο μυοκάρδιο, τόσο κάτω από φυσιολογικές όσο και κάτω από παθολογικές συνθήκες. Για του λόγου το αληθές, οι ερευνητική ομάδα του Sicouri χορήγησε αμιωδαρόνη στα 30 με 40 mg την ημέρα σε σκύλους για διάστημα 45 ημερών. Με τη βοήθεια μικροηλεκτροδίων μετρήθηκε η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας ενδοκαρδιακών, επικαρδιακών κυττάρων και των κυττάρων M της αριστερής κοιλίας των σκύλων. Οι μετρήσεις έδειξαν ότι, η αμιωδαρόνη παρατείνει σε μεγαλύτερο βαθμό τη διάρκεια του δυναμικού στο ενδοκάρδιο και το επικάρδιο, και σε μικρότερο βαθμός στα κύτταρα M. Επιπλέον, η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης απέτρεψε την επίταση της διατοιχωματικής διασπορά της επαναπόλωσης που προκαλεί η χορήγηση της D- σοταλόλη (79).

Πέρα από τη δυνατότητα του φαρμάκου να αμβλύνει τις διατοιχωματικές διαφορές στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο κοιλιακό μυοκάρδιο, η αμιωδαρόνη μειώνει τη διασπορά της επαναπόλωσης χάρη στη διαφορετική δράση που έχει στο κοιλιακό μυοκάρδιο και στο ερεθισματοαγωγό δίκτυο. Πιο συγκεκριμένα, πειράματα σε σκύλους υπό αγωγή με αμιωδαρόνη στα 50 mg/Kg/ημερησίως για 6 εβδομάδες έδειξαν ότι η φυσιολογική διαφορά στη διάρκεια του δυναμικού στο κοιλιακό μυοκάρδιο και στις ίνες του Purkinje μειώθηκε σημαντικά από τα 110 στα 46 ms (73). Αυτός είναι ένας ακόμη πιθανός μηχανισμός που δικαιολογεί την αντιαρρυθμική δράση της αμιωδαρόνης.

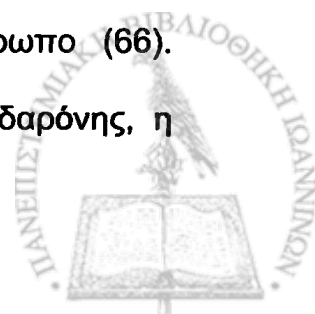
Τέλος, αν και υπάρχει γενικότερα συμφωνία ως προς την κύρια δράση της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης να παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο αν έχει επιπλέον και τύπου I δράση. Τα δεδομένα των



μελετών είναι αντικρουόμενα. Η επί 16 εβδομάδες ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση αμιωδαρόνης σε ινδικά χοιρίδια δεν μετέβαλλε το ρυθμό ανόδου του δυναμικού των θηλοειδών μυών (80). Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνει και η ερευνητική ομάδα του Gallagher (72) σε ίνες Purkinje από μυοκάρδιο σκύλων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή με αμιωδαρόνη για 3 μήνες. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μικρή μείωση του ρυθμού ανόδου του δυναμικού στο κοιλιακό μυοκάρδιο κουνελιών, όταν σε αυτά είχε χορηγηθεί η μέγιστη δόση αμιωδαρόνης των 100 mg ημερησίως (75). Τη δράση τύπου I της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης στο κοιλιακό επικάρδιο χοίρων κατέγραψαν οι Lacroix και συνεργάτες (81). Με βάση τη συγκεκριμένη μελέτη, η χρόνια αγωγή με αμιωδαρόνη αναστέλλει τους γρήγορους διαύλους του νατρίου, με αποτέλεσμα να παρατηρείται μείωση του ρυθμού εκπόλωσης του δυναμικού και της αγωγιμότητας κατά τρόπο που εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου και το ρυθμό διέγερσης του μυοκαρδίου.

Η δράση της αμιωδαρόνης στην ανερεθιστότητα του μυοκαρδίου

Η δραστική ανερέθιστη περίοδος του μυοκαρδίου καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας του κυττάρου. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η δραστική ανερέθιστη περίοδος αντιστοιχεί στο 75 με 80% της επαναπόλωσης. Τα στοιχεία αυτά έχουν προκύψει από μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους (82-84). Αναμενόμενο είναι η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης, που κατά κύριο λόγο παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού, να επιμηκύνει και την ανερέθιστη περίοδο του μυοκαρδίου. Αύξηση της ανερεθιστότητας του κοιλιακού και του κοιλιακού μυοκαρδίου μετά από μακροχρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης έχει καταγραφεί σε πειραματικά μοντέλα (85, 86) αλλά και στον άνθρωπο (66). Ακολουθώντας τις αρχές που διέπουν την τύπου III δράση της αμιωδαρόνης, η

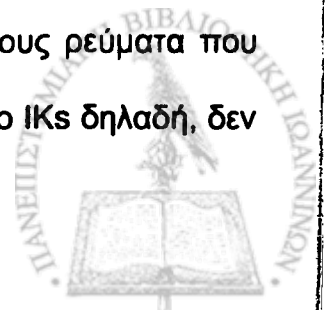


αύξηση της δραστική ανερέθιστης περιόδου στις κοιλίες δεν εξαρτάται από το ρυθμό εκπόλωσης του μυοκαρδίου. Στις χαμηλές συχνότητες δε, η αύξηση της δραστική ανερέθιστης περιόδου ξεπερνά χρονικά αυτής της διάρκειας του δυναμικού του κυττάρου (66, 86). Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην αναστολή των διαύλων νατρίου και στην αργή ανάκαμψή τους από τη φάση της απενεργοποίησης. Η παράταση της ανερεθιστότητας πέραν της διάρκειας του δυναμικού σε συνδυασμό με τη μη σημαντική καθυστέρηση στην αγωγή του ερεθίσματος μετά από τη χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης, μειώνουν ή και εξαλείφουν τις εναλλαγές στην διάρκεια του δυναμικού. Οι εναλλαγές στη διάρκεια του δυναμικού παρατηρούνται μετά από έκτακτα ερεθίσματα ή σε υψηλές καρδιακές συχνότητες και προηγούνται συχνά της εκδήλωσης της κοιλιακής μαρμαρυγής.

Η δράση της αμιωδαρόνης στα ρεύματα των ιόντων.

Η επίδραση της χρόνιας θεραπείας με αμιωδαρόνη στα διάφορα ρεύματα του καλίου, που μεσολαβούν την επαναπόλωση του δυναμικού ενέργειας, έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών πειραματικών μελετών. Πιο συγκεκριμένα, σε μεμονωμένα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα από κουνέλια, η αγωγής με αμιωδαρόνη για ένα μήνα στα 100mg/Kg ημερησίως (87) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έντασης του βραδέως επανορθωτικού (IK^+) και του παροδικού εξώστροφου (I_{to}) ρεύματος του καλίου (κατά 43 με 62% και 23 με 44 % αντίστοιχα ως προς την ομάδα ελέγχου), χωρίς όμως μεταβολές στην κινητική των συγκεκριμένων ρευμάτων. Στα πλαίσια άλλης μελέτης, αποδείχθηκε ότι η δράση αυτή του φαρμάκου έχει άμεση σχέση με την ικανότητά του να παρατείνει την επαναπόλωση του μυοκαρδίου (88).

Η επίδραση της χρόνιας αγωγής με αμιωδαρόνη στα δύο επιμέρους ρεύματα που συγκροτούν το βραδύ επανορθωτικό ρεύμα του καλίου, το IK_r και το IK_s δηλαδή, δεν



έχει καθοριστεί με ακρίβεια. Αρχικά, οι Bosch και συνεργάτες (89) διαπίστωσαν ότι η μακροχρόνια αγωγή με αμιωδαρόνη σε ινδικά χοιρίδια, 80 mg/Kg ενδοπεριτοναϊκά ημερησίως για 7 ημέρες, μειώνει εξίσου σημαντικά (γύρω στο 60%) και τα δύο επιμέρους ρεύματα. Αντίθετα, η χορήγηση αμιωδαρόνης σε κουνέλια στα 100 mg/Kg ημερησίως από του στόματος για 4 εβδομάδες, έδειξε ότι η παρατηρούμενη αναστολή του ρεύματος IK^+ από την αμιωδαρόνη οφείλεται κατά κύριο λόγο στη σημαντική μείωση του IKs . Συγκεκριμένα, η ένταση του ρεύματος IK^+ μειώθηκε μόλις κατά 29%, ενώ του IKs κατά 83% (61).

Η πιθανολογούμενη εκλεκτική ανασταλτική δράση της χρόνιας αγωγής με αμιωδαρόνη στο ρεύμα IKs μπορεί να δικαιολογήσει κάποιες από τις αντιαρρυθμικές ιδιότητες του φαρμάκου. Πρώτον, η αναστολή του ρεύματος IK^+ έχει συσχετιστεί με εκδήλωση αρρυθμιών της μορφής *torsades de pointes*, ενώ η χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης δεν διαθέτει προαρρυθμική δράση (90). Δεύτερον, κάτω από συνθήκες διέγερσης του συμπαθητικού, οι δίαυλοι που μεσολαβούν το ρεύμα IKs υφίστανται φωσφορυλίωση, με τελικό αποτέλεσμα την επίταση της έντασης του ρεύματος που μεσολαβούν (91). Οι φωσφορυλιωμένοι δίαυλοι του ρεύματος IKs καθίστανται ανθεκτικοί στη δράση κάποιων αντιαρρυθμικών φαρμάκων (92). Δεν ισχύει το ίδιο και στην περίπτωση της αμιωδαρόνης. Η τελευταία παραμένει δραστική ακόμη και κάτω από συνθήκες έντονου κατεχολαμινικού στρες (78). Τέλος, η κινητική του ρεύματος IKs δικαιολογεί την ανεξάρτητη από τη συχνότητα διέγερσης και συνάμα ισχυρή αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα της χρόνιας θεραπείας με αμιωδαρόνη. Κάτω από συνθήκες γρήγορης βηματοδότησης, το ρεύμα IKs «συσσωρεύεται» (93) και έτσι επιτείνεται η αναστολή των διαύλων από την αμιωδαρόνη (94).

Στην επαναπόλωση του δυναμικού του μυοκαρδιακού κυττάρου δευτερεύον ρόλο διαδραματίζουν η αντλία νατρίου-καλίου, ο ανταλλαγέας νατρίου ασβεστίου και το



ρεύμα IK^+1 . Η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης αναστέλλει την αντλία νατρίου καλίου μεν (95, 96), αλλά δεν φαίνεται να έχει σημαντική δράση στα ρεύματα INa^+ - Ca^{+2} και IK^+1 (60, 62, 87, 89). Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που καθορίζει τη διάρκεια του δυναμικού είναι και το εσώστροφο ρεύμα του ασβεστίου. Οι αναφορές για τη δράση της αμιωδαρόνης στο ρεύμα του ασβεστίου δίστανται. Στο κοιλιακό μυοκάρδιο κουνελιών, η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης μειώνει το ρεύμα του ασβεστίου σημαντικά, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 13- 43%, χωρίς να μεταβάλλει την κινητική του (87). Στο μυοκάρδιο από χοίρους, η αμιωδαρόνη μειώνει τη δεσμευτική ικανότητα του διαύλου για το ασβέστιο κατά 52% ($p < 0.01$) (97). Αντίθετα, η αμιωδαρόνη όταν χορηγήθηκε στη μισή δόση για το ίδιο χρονικό διάστημα σε κουνέλια, δεν επηρέασε κατά οποιονδήποτε τρόπο το ρεύμα του ασβεστίου (60). Αν και τα υπάρχοντα στοιχεία δεν επαρκούν για να εικάσει κανείς με ασφάλεια το ρόλο των ρευμάτων του ασβεστίου στην αντιαρρυθμική δράση της αμιωδαρόνης, είναι πολύ πιθανό η αναστολή τους από την αμιωδαρόνη να αντιρροπεί την υπέρμετρη παράταση του δυναμικού λόγω της αποδεδειγμένα σημαντικής μείωσης των επαναπολωτικών ρευμάτων του καλίου (32).

7.3.2. Αμιωδαρόνη και θυρεοειδικές ορμόνες

δεδομένα που στοιχειοθετούν την υπάρχουσα σχέση ανάμεσα στην αμιωδαρόνη και τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών.

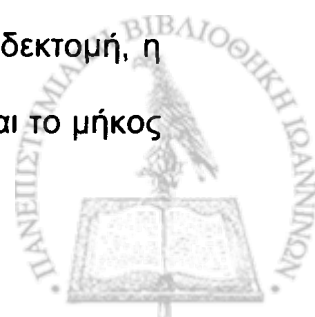
Η μεγάλη δομική ομοιότητα ανάμεσα στα μόρια της θυροξίνης και της αμιωδαρόνης είναι από μόνη της ικανή να δημιουργήσει υπόνοιες για τη σχέση που μπορεί να υπάρχει ανάμεσά τους (47). Όσον αφορά τη δράση τους, τα αποτελέσματα της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης στην καρδιά έχουν πολλά κοινά σημεία με αυτά



του υποθυρεοειδισμού. Η παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας και της ανερέθιστης περιόδου του μυοκαρδίου (98), η βραδυκαρδία (99), η μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο, η μείωση της δραστικότητας της Ca^{+2} -ΑΤΡάσης (100), η αναστολή της λειτουργίας της αντλίας Na^+-K^+ (96, 101), η έκφραση συγκεκριμένων ισόμορφων της μιοσίνης (100, 102) και τέλος η μείωση του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων στα μυοκαρδιακά κύτταρα (99, 103) είναι φαινόμενα που παρατηρούνται και στις δύο περιπτώσεις.

Με αφορμή αυτά τα στοιχεία μπορεί να υποθέσει κανείς ότι ένας σημαντικό μηχανισμός δράσης της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης είναι η δημιουργία συνθηκών υποθυρεοειδισμού σε επίπεδο ιστού. Επιπλέον μελέτες βασισμένες σε πειραματικά μοντέλα επίκτητου υποθυρεοειδισμού και σε πρωτόκολλα χορήγησης θυρεοειδικών ορμονών, έριξαν φως και επιβεβαίωσαν στην πλειονότητά τους την παραπάνω υπόθεση (100, 104, 105). Πράγματι, μετά από μελέτες σε ινδικά χοιρίδια η ερευνητική ομάδα του Talajic κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, η εκδήλωση τύπου III δράσης και βραδυκαρδίας μετά από χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης δεν είναι εφικτή όταν συνυπάρχει διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας (106). Η χορήγηση της δεσεθυλ-αμιωδαρόνης παράτεινε τη διάρκεια των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας αλλά και του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc) σε απομονωμένες καρδιές ινδικών χοιριδίων, αλλά η προσθήκη τριϊωδοθυρονίνης στο διάλυμα ανέστειλε την όποια δράση του ενεργού μεταβολίτη στην επαναπόλωση των κοιλιών (107).

Κάποιες μελέτες όμως αμφισβήτησαν τη σχέση αυτή, καταδεικνύοντας ότι ο ανταγωνισμός της δράσης των θυρεοειδικών ορμονών από το φάρμακο δεν συνιστά τον κύριο μηχανισμό δράσης του. Σε κουνέλια που είχαν υποστεί θυρεοειδεκτομή, η θεραπεία με αμιωδαρόνη παράτεινε την επαναπόλωση του μυοκαρδίου και το μήκος



κύκλου του φλεβοκόμβου στον ίδιο βαθμός όπως και στα φυσιολογικά ζώα (96). Σε επίμυες οι Lambert και συνεργάτες (70) διαπίστωσαν ότι η τύπου III δράση της χρόνιας αγωγής με αμιωδαρόνη στο κοιλιακό μυοκάρδιο έμεινε ανεπηρέαστη από παρεμβάσεις στη θυρεοειδική λειτουργία προς την κατεύθυνση του υπο- ή του υπέρ-θυρεοειδισμού. Σε επίπεδο ιοντικών ρευμάτων, ο υποθυρεοειδισμός μείωσε σημαντικά το ρεύμα I_{Ks} στο κοιλιακό μυοκάρδιο ινδικών χοιριδίων, όπως και η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης, χωρίς όμως να μεταβάλλει τα ρεύματα I_{Kr} και I_{K1} . Επιπλέον στα πλαίσια της ίδιας μελέτης, ενώ κάθε μία από τις δύο αυτές καταστάσεις χωριστά προκαλεί σημαντική παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας ως προς την ομάδα ελέγχου, ο συνδυασμός τους αποδείχτηκε ακόμη πιο δραστήριος (πίνακας 8, εικόνα 8). Στην τελευταία ομάδα η παράταση της διάρκειας του δυναμικού ήταν το αποτέλεσμα της συνδυασμένης δράσης του υποθυρεοειδισμού και της αμιωδαρόνης στα ιοντικά ρεύματα των μυοκαρδιακών κυττάρων (89).

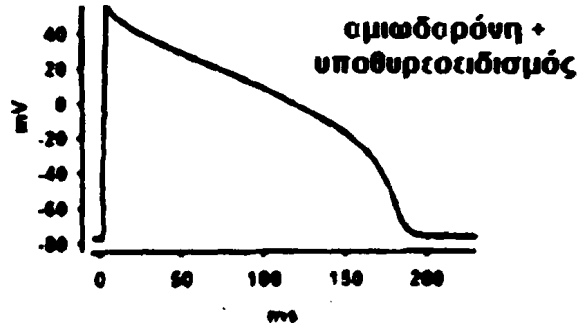
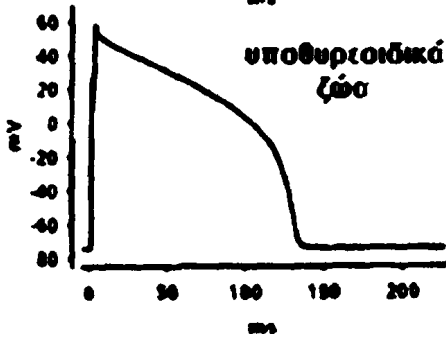
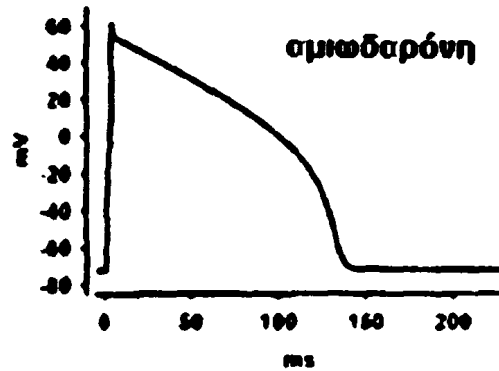
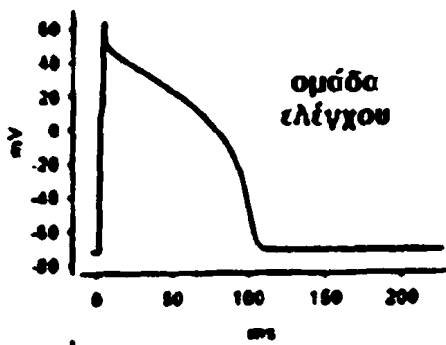
Πίνακας 8: οι τιμές της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας σε επίμυες με ή χωρίς υποθυρεοειδισμό, με ή χωρίς αγωγής.

Ομάδα (αριθμός ζώων)	δ.ΔΕ 90 (ms)	p (σημαντικό όταν <0.05)
Ελέγχου (n= 13)	87± 5 ms	
Αμιωδαρόνη (n= 23)	149 ± 6 ms	<0.01*
Υποθυρεοειδισμός (n= 15)	140 ± 6 ms	<0.01*
Αμιωδαρόνη και	193 ± 9 ms	<0.001*
Υποθυρεοειδισμός(n= 9)		< 0.01**

* ως προς την ομάδα ελέγχου, ** ως προς τις ομάδες που χορηγήθηκε αμιωδαρόνη ή προκλήθηκε υποθυρεοειδισμός ξεχωριστά

Εικόνα 8: δυναμικά ενέργειας από μεμονωμένα κύτταρα από κάθε ομάδα στα 4 Hz





οι μηχανισμοί πρόκλησης συνθηκών υποθυροειδισμού σε ιστικό επίπεδο.

Η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης δημιουργεί συνθήκες υποθυροειδισμού στους ιστούς με τους εξής τρόπους: α. αναστέλλει τη μετατροπή της θυροξίνης (T4) στην ενεργό τριϊωδοθυρονίνη (T3) β. εμποδίζει την είσοδο των θυροειδικών ορμονών στο κύτταρο γ. ανταγωνίζεται τη πρόσδεση της T3 στους πυρηνικούς της υποδοχείς και δ. ρυθμίζει προς τα κάτω τον αριθμό των πυρηνικών υποδοχέων των θυροειδικών ορμονών.

Η μακροχρόνια θεραπεία με αμιωδαρόνη μεταβάλλει τα επίπεδα των θυροειδικών ορμονών στο αίμα, έτσι ώστε να παρατηρείται μια μέτρια μείωση των επιπέδων της τριϊωδοθυρονίνης (T3), σημαντική αύξηση των επιπέδων της θυροξίνης (T4) και τέλος αύξηση της ανάστροφης T3 (rT3). Οι αλλαγές αυτές οφείλονται στην αναστολή του ενδοκυττάριου ενζύμου τύπου I 5'-αποϊωδινάσης της θυροξίνης που είναι υπεύθυνο για την περιφερική μετατροπής της T4 σε T3, μια διαδικασία που



πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ και στους νεφρούς. Αντίστοιχες ιδιότητες φαίνεται να έχει και ο ενεργός μεταβολίτης του φαρμάκου, η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη. Η χορήγηση ιοπανοϊκού οξέος, ενός ισχυρού αναστολέα τη περιφερικής μετατροπής της T4 σε T3, επιφέρει αντίστοιχες μεταβολές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, χωρίς όμως αυτές να συνοδεύονται από τις κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται μετά από τη χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης (108-111). Μετά από όλα αυτά καταλήγει κανείς στο συμπέρασμα ότι η δράση της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα δεν αποτελεί τον κύριο μηχανισμό της αντιαρρυθμική της δράσης.

Από την άλλη πλευρά, η αμιωδαρόνη εμποδίζει την είσοδο των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών στο κύτταρο (52). Σε επίμυες παρατηρήθηκε μειωμένη συγκέντρωση T3 στο μυοκάρδιο, αλλά και σε άλλους ιστούς, μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης της αμιωδαρόνης. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχε και η χορήγηση του ενεργού μεταβολίτη, της δεσεθυλ-αμιωδαρόνης (112). Με τον τρόπο αυτό η αμιωδαρόνη επιτείνει το έλλειμμα των θυρεοειδικών ορμονών τοπικά στους ιστούς.

Κυρίως όμως, η αμιωδαρόνη και η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη ανταγωνίζονται τις θυρεοειδικές ορμόνες στο επίπεδο των υποδοχέων τους, οι οποίοι βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου (113, 114). Η χορήγηση αμιωδαρόνης για 6 μήνες μείωσε σε ποσοστό 32% τη δεσμευτική ικανότητα των υποδοχέων της T3 στο μυοκάρδιο των επίμυων (115).

Οι Wiegand και συνεργάτες (102) μετά από πειράματα σε επίμυες συμπέραναν με βάση τις μεταβολές στο προφίλ έκφρασης των ισόμορφων της μυοσίνης ότι, η χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης προκαλεί συνθήκες υποθυρεοειδισμού στους ιστούς, δεν μπόρεσαν όμως να αποδώσουν τη δράση της αυτή στον ανταγωνισμό ανάμεσα στην αμιωδαρόνη με την T3 για τους θυρεοειδικούς υποδοχείς. Ενώ άλλοι μελετητές



έδειξαν ότι, μόνο ο ενεργός μεταβολίτης της αμιωδαρόνης, η δεσεθύλ-αμιωδαρόνη, μπορεί και συνδέεται με τους πυρηνικούς θυρεοειδικούς υποδοχείς (113).

Τέλος, η αμιωδαρόνη ρυθμίζει την ίδια την έκφραση των θυρεοειδικών υποδοχέων. Συγκεκριμένα, η αμιωδαρόνη μειώνει την έκφραση του mRNA των α -1, β -1, β -2 θυρεοειδικών υποδοχέων σε καλλιέργειες AT-1 μυοκαρδιακών κυττάρων, ακόμη και όταν αυτές έχουν επωαστεί με ισοπρωτερενόλη, κάτω από συνθήκες δηλαδή κατεχολαμινικού στρες (116). Σε ποντικού, όπου χορηγήθηκε αμιωδαρόνη σε διαφορετικές δόσεις για 14 ημέρες, επιβεβαιώθηκαν με την εφαρμογή της μεθόδου της ημι-ποσοτικής αντίστροφης αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR) τα χαμηλά επίπεδα mRNA των α -1 και β -1 υποδοχέων στο μυοκάρδιο των ζώων (117). Σε πρόσφατη μελέτη σε επίμυες, εξετάστηκε η δράση του φαρμάκου στην έκφραση των θυρεοειδικών υποδοχέων σε διαφορετικά σημεία της καρδιάς και διαπιστώθηκε ότι η αμιωδαρόνη είχε διαφορετική δράση ανά περιοχή (118).

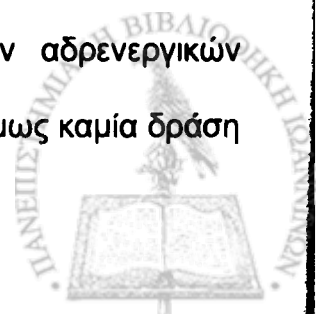
7.3.3. Η ανταδρενεργική δράση της αμιωδαρόνης

Η αμιωδαρόνη ανταγωνίζεται τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών σε διάφορα επίπεδα, αλλά αυτό από μόνο του δεν δικαιολογεί το σύνολο των μεταβολών που επιφέρει στην καρδιακή λειτουργία η χρόνια χορήγηση του φαρμάκου (110). Η ανταδρενεργική δράση της αμιωδαρόνης είναι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς δράσης του φαρμάκου. Η αμιωδαρόνη καταστέλλει τις κοιλιακές αρρυθμίες που εκδηλώνονται μετά από έγχυση ισοπρεναλίνης (78, 119) και αποτρέπει την ανάπτυξη των κυτταρικών βλαβών που συνεπάγεται το κατεχολαμινικό στρες (120), όπως είναι η εναπόθεση του κολλαγόνου στους ιστούς.



Η ανταδρενεργική δράση της αμιωδαρόνης δεν οφείλεται στον ανταγωνισμό ανάμεσα στο φάρμακο και τις κατεχολαμίνες σε επίπεδο υποδοχέα. Η αμιωδαρόνη δεν κατάφερε να απομακρύνει τη ραδιοσημασμένη κυανοπινδολόλη από του β-αδρενεργικούς υποδοχείς στο μυοκάρδιο των επίμυων, ούτε μετέβαλε τη χημική συγγένεια των δύο (120). Η μείωση του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων μετά από τη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου είναι ο κύριος τρόπος με τον οποίο η αμιωδαρόνη επιτυγχάνει την ανταδρενεργική της δράση. Το φαινόμενο αυτό έχει καταγραφεί από μεγάλο αριθμό μελετών πάνω σε διαφορετικούς ιστούς και κάτω από διαφορετικές συνθήκες κάθε φορά. Στο ανθρώπινο μυοκάρδιο για παράδειγμα, η χρόνια θεραπεία με αμιωδαρόνη μείωσε την πυκνότητα των β-αδρενεργικών υποδοχέων σε ποσοστό 28% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (κατά 25% τους β1 και κατά 36% τους β2) (121).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης αναστέλλει χωρίς όμως να ανταγωνίζεται τους αδρενεργικούς υποδοχείς σχετίζεται άμεσα με τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών. Είναι γνωστό ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες προκαλούν αύξηση του αριθμού των αδρενεργικών υποδοχέων στο κύτταρο. Τη δράση τους αυτή ανταγωνίζεται η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης. Αυτό δείχνουν πειράματα σε επίμυες με υποθυρεοειδισμό (ομάδα Α) και σε επίμυες με υποθυρεοειδισμό και σε αγωγή με αμιωδαρόνη (ομάδα Β), στους οποίους χορηγήθηκε Τ3. Όπως ήταν αναμενόμενο, η Τ3 αύξησε τον αριθμό των αδρενεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο. Στην ομάδα Β όμως, η αμιωδαρόνη δεν εξάλειψε τη δράση της Τ3 αλλά μείωσε σημαντικά την ένταση της απάντησης στη χορήγησή της, χωρίς να μεταβάλλει όμως τη χρονική ακολουθία των γεγονότων. Τέλος, η χρόνια αγωγή των ζώων με αμιωδαρόνη από μόνη της επέφερε μείωση του αριθμού των αδρενεργικών υποδοχέων σε ζώα με ήπια μορφή υποθυρεοειδισμού και δεν είχε όμως καμία δράση



σε ζώα με βαριά μορφή υποθυρεοειδισμού. Συμπεραίνει κανείς λοιπόν ότι η αμιωδαρόνη ανταγωνίζεται τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών προκειμένου να εκδηλώσει τη συμπαθητικολυτική της δράση και ότι η δράση της αυτή για να εκλυθεί προϋποθέτει την ύπαρξη των ορμονών σε ένα ελάχιστο βαθμό τουλάχιστον (122).

Η αμιωδαρόνη έχει δράση όχι μόνο στους β- αδρενεργικούς υποδοχείς αλλά και στους α- υποδοχείς. In vitro μελέτες έδειξαν ότι η αμιωδαρόνη μειώνει την πυκνότητα των α1- αδρενεργικών υποδοχέων σε ποσοστό 19% σε καλλιέργειες μυοκαρδιακών κυττάρων από επίμυες. Οι α1- αδρενεργικοί υποδοχείς παίζουν σημαντικό ρόλο στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Η μείωση του αριθμού των υποδοχέων στο συγκεκριμένο πείραμα συνοδεύτηκε και από μείωση του ρυθμού συστολής των κυττάρων κατά 60% (123).

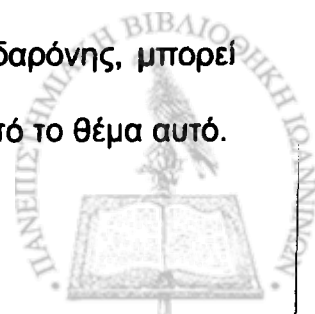
Τέλος, η αμιωδαρόνη εκλύει τη συμπαθητικολυτική της δράση και σε προ- συναπτικό επίπεδο. Μελέτες δείχνουν ότι η αντιαδρενεργική δράση της αμιωδαρόνης μοιάζει με αυτή της ρεσερπίνης. Η ρεσερπίνη αναστέλλει τη μεταφορά των αμινών (νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) στα προσυναπτικά κυστίδια και το πετυχαίνει αυτό συνδεόμενη με τον υποδοχέα VMAT (vesicular monoamine transporter). Αποτέλεσμα της δράσης της ρεσερπίνης είναι η αυξημένη απομάκρυνση από τους ιστούς της διυδροξυφαινυλγλυκερερόλης και του διυδροξυφαινυλακετικού οξέος, τα προϊόντα μεταβολισμού της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης από τις μονοαμινο- οξειδάσες, και τη μείωση των επιπέδων της αμινών στον ιστό.

Οι Du και συνεργάτες (124) μελέτησαν το αποτέλεσμα που είχε η οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης στον μεταβολισμό και στην απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης σε επίμυες κάτω από αναισθησία και σε απομονωμένες καρδιές. Και στις δύο περιπτώσεις, η οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης μείωσε την απομάκρυνση της διυδροξυφαινυλγλυκερερόλης προς το πλάσμα, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε



μειωμένη συγκέντρωση νοραδρεναλίνης στον καρδιακό μυ. Συνέπεια όλων αυτών ήταν η μειωμένη έκλυση νοραδρεναλίνης και κατά συνέπεια η μειωμένη ινότροπη απάντηση της καρδιάς μετά από διέγερση του συμπαθητικού. Η δράση αυτή της αμιωδαρόνης μοιάζει πολύ με τη συμπαθητικολυτική δράση της ρεσερπίνης. Στην ομάδα των ζώων, όπου χορηγήθηκε αμιωδαρόνη για 3 εβδομάδες από το στόμα, δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες μεταβολές.

Η επιβεβαίωση της υπόθεσης ότι η αμιωδαρόνη έχει αντιαδρενεργική δράση τύπου ρεσερπίνης, ήρθε από *in vitro* μελέτες σε κύτταρα τροποποιημένα έτσι ώστε να εκφράζουν τον τύπου 2 VMAT μεταφορέα. Τόσο η αμιωδαρόνη όσο και η δεσεθυλαμιωδαρόνη συνδέονται με τον VMAT2 υποδοχέα και τον αναστέλλουν. Η επίδραση της αμιωδαρόνης στον μεταφορέα είναι άμεση και δεν εξαρτάται από τις διακυμάνσεις στην οξεοβασική ισορροπία, που απαεδειγμένα μεταβάλλει τη λειτουργία του υποδοχέα (125). Η από του στόματος χορηγούμενη αμιωδαρόνη δεν εκδηλώνει προ- συναπτική συμπαθητικολυτική δράση, όπως δείχνουν τα πειραματικά δεδομένα από δύο τουλάχιστον μελέτες (124, 126). Σε ανθρώπους όμως με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η θεραπεία από του στόματος με αμιωδαρόνη για 1 μήνα μειώνει τον ρυθμό διαρροής της νοραδρεναλίνης, της διυδροξυφαινυλγλυκερερόλης και της διυδροξυφαινυλαλανίνης (πρόδρομο μόριο της νοραδρεναλίνης) προς την κυκλοφορία, πράγμα που σημαίνει ότι με κάποιο τρόπο παρεμβαίνει στον μεταβολισμό των νευρομεταβιβαστών στον προσυναπτικό νευρώνα (127). Επιπλέον, ο ενεργός μεταβολίτης της αμιωδαρόνης, η δεσεθυλαμιωδαρόνη, διαθέτει και αυτός δράση τύπου ρεσερπίνης κάτω από *in vitro* και *in vivo* συνθήκες (126). Οι διαφορετικές πειραματικές συνθήκες και η ιδιαιτερότητα που χαρακτηρίζει τη φαρμακοκινητική της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης, μπορεί να ευθύνονται για τα αντικρουόμενα στοιχεία που υπάρχουν γύρω από το θέμα αυτό.



Υπάρχουν ακόμη ενδείξεις ότι η αμιωδαρόνη δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αυξάνοντας τον τόνο του παρασυμπαθητικού και μειώνοντας τη λειτουργία του συμπαθητικού. Η δράση αυτή του φαρμάκου έχει διαπιστωθεί σε επίμυες, όσον αφορά την ενδοφλέβια-οξεία χορήγηση (128). Δεν υπάρχουν στοιχεία όσον αφορά την από του στόματος οδό χορήγησης.

7.3.4. Αμιωδαρόνη και γονίδια

Πρώτη η ερευνητική ομάδα του Divoia, διατύπωσε την υπόθεση ότι η τύπου III αντιαρρυθμική δράση της δεσεθυλ- αμιωδαρόνης μπορεί να βασίζεται στην έκφραση γονιδίων και όχι στην απευθείας δράση της ουσίας στους ιοντικούς διαύλους (107). Στη συνέχεια, οι Kamiya και συνεργάτες έλεγξαν το βαθμό έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν τους διαύλους καλίου στο μυοκάρδιο επίμυων μετά από 4 εβδομάδες αγωγής με αμιωδαρόνη. Τα επίπεδα του mRNA του K_v1.5 γονιδίου στο μυοκάρδιο μειώθηκαν σημαντικά, σε ποσοστό γύρω στο 41%, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου . Μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση πάνω στο θέμα αυτό πραγματοποίησε η ερευνητική ομάδα του Le Bouter (129). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ποντικούς και με τη βοήθεια του DNA Chip και της RT- PCR κατέστη δυνατόν να ελεγχθεί η έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν ιοντικούς διαύλους σημαντικούς για την καρδιακή λειτουργία. Στη συνέχεια με τη βοήθεια της τεχνικής παγίδευσης τάσης μεμβρανικών τμημάτων εκτιμήθηκε κατά πόσο οι παρατηρούμενες μεταβολές σε επίπεδο γονιδίων και πρωτεΐνης αντιστοιχούν στις ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι, η αμιωδαρόνη ανάλογα με το χρόνο και με τη δόση χορήγησης επιφέρει αλλαγές στη έκφραση των γονιδίων των ιοντικών διαύλων και ότι οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με

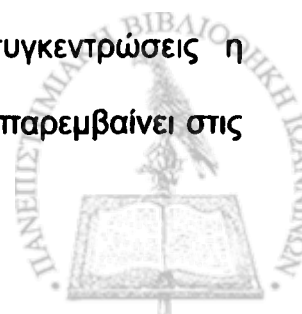


τις ηλεκτροφυσιολογικές της ιδιότητες. Η αμιωδαρόνη εκδηλώνει τη γονιδιακή της δράση ακόμη και κάτω από παθολογικές συνθήκες. Σε επίμυες με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης κατάφερε να αναστείλει ως ένα βαθμό την αναδιαμόρφωση του κοιλιακού μυοκαρδίου (130). Συγκεκριμένα, η αμιωδαρόνη μείωσε την έκφραση σε επίπεδο mRNA του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, του κολλαγόνου III, του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β και επανάφερε το προφίλ έκφρασης των βαριών αλυσίδων μωσίνης προς το φυσιολογικό.

Η ικανότητα του φαρμάκου να επιδρά στην έκφραση των γονιδίων δεν δικαιολογείται πλήρως από την ιδιαιτερότητα της αμιωδαρόνης να δημιουργεί συνθήκες υποθυρεοειδισμού σε ιστικό επίπεδο. Είναι πολύ πιθανό η αμιωδαρόνης ή και η δεσεθυλ- αμιωδαρόνη να έχουν απευθείας δράση στους εκκινητές των γονιδίων. Εναλλακτικά, η αμιωδαρόνη/ δεσεθυλ- αμιωδαρόνη μπορεί να επηρεάζουν μεταγραφικούς παράγοντες και να ρυθμίζουν με τον τρόπο αυτό το επίπεδο έκφρασης των γονιδίων.

7.3.5. Άλλες δράσεις της αμιωδαρόνης

Η αμιωδαρόνη εκλύει την αντιαρρυθμική της δράση με αρκετά πολύπλοκο τρόπο. Είναι πολύ πιθανό το φάρμακο να συμβάλλει και έμμεσα προς την κατεύθυνση αυτή. Η αμιωδαρόνη έχει συν τις άλλης και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. In vitro μελέτες δείχνουν ότι η αμιωδαρόνη εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και μειώνει έτσι το οξειδωτικό στρες, κάτι που μπορεί να διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε συνθήκες ισχαιμίας του μυοκαρδίου (131). Σε χαμηλές συγκεντρώσεις η αμιωδαρόνη προστατεύει το κύτταρο, χάρη στη δυνατότητά της να παρεμβαίνει στις



λειτουργίες των μιτοχονδρίων. Η αμιωδαρόνη διεγείρει τον οξειδωτικό μεταβολισμό στα μιτοχόνδρια, αποτρέπει τη διαμέσου του ασβεστίου διάτασή τους και αναστέλλει την απελευθέρωση του παράγοντα που επάγει την απόπτωση από τα μιτοχόνδρια (56). Επιπλέον, η αμιωδαρόνη αναστέλλει τον καταρράκτης της αγγειοτενσίνης στο ενδοθήλιο των αγγείων, ο οποίος συμμετέχει σε σημαντικό βαθμό στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων (132). Τέλος, η αμιωδαρόνη διαστέλλει τα στεφανιαία αγγεία απελευθερώνοντας τοπικά μονοξείδιο του αζώτου (133).

7.4. Η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη

Η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη είναι ο κύριο μεταβολίτης της αμιωδαρόνης. Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ότι, η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη αθροίζεται στο μυοκάρδιο μετά από κάποιες εβδομάδες αγωγής με αμιωδαρόνη και φτάνει σε επίπεδα αντίστοιχα ή και υψηλότερα από αυτά του φαρμάκου. Ο ενεργός μεταβολίτης αποδεδειγμένα έχει αντιαρρυθμική δράση και παραμένει αντικείμενο μελέτης ο βαθμός στον οποίο συμβάλλει στη δράση της αμιωδαρόνης κατά τη χρόνια χορήγησή της. Πιο συγκεκριμένα, η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη καταστέλλει τις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες που συμβαίνουν στην οξεία φάση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε επίμυες (134) και υπάρχει η υποψία ότι είναι πιο δραστική από την πρόδρομη ουσία (135). Οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της δεσεθυλ-αμιωδαρόνης, όταν αυτή χορηγείται οξέως, μοιάζουν κατά πολύ με αυτές της αμιωδαρόνης. Αναλυτικότερα, ο ενεργός μεταβολίτης της αμιωδαρόνης μειώνει το ρυθμό ανόδου του δυναμικού, δεν μεταβάλλει ουσιαστικά τη διάρκεια του και καθυστερεί την αγωγή του ερεθίσματος στο μυοκάρδιο (32, 136, 137). Μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι τα αποτελέσματα



από τη χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη στο μυοκάρδιο, αλλά δεν ευθύνεται ο τελευταίος για την κύρια τύπου III δράση του φαρμάκου.

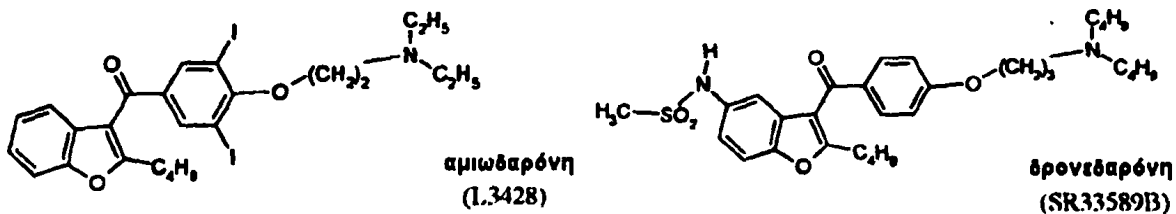
Παρόλα αυτά, η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη διαθέτει και αυτή τις ιδιαίτερες δράσεις που χαρακτηρίζουν τη χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης. Συγκεκριμένα, η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη επάγει συνθήκες υποθυρεοειδισμούς μεταβάλλοντας τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα και ανταγωνίζεται τη δράση της T3 στο μυοκάρδιο στο επίπεδο του υποδοχέα της (112, 138). Επιπλέον, η δεσεθυλ-αμιωδαρόνη επάγει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο, έχει προσυναπτική αντιαδρενεργική δράση και τέλος τροποποιεί την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν σημαντικές για τη λειτουργία του μυοκαρδίου πρωτεΐνες (104, 126, 139).

8. Η δρονεδαρόνη

Η δρονεδαρόνη (SR 33589, N,N- dibutyl-3-(4-([2 butyl-5-methylsulphonamidol] benzofuran-3-yl-carbonyl) phenoxy]propylamine) είναι το συνθετικό αποϊωδιομένο παράγωγο της αμιωδαρόνης. Η δρονεδαρόνη βρίσκεται στη φάση III των κλινικών δοκιμών. Το μόριο της δρονεδαρόνης μοιάζει σε μεγάλο βαθμό με αυτό της αμιωδαρόνης (εικόνα 9). Οι ομοιότητες ανάμεσα στις δύο ουσίες επεκτείνονται και στις ηλεκτροφυσιολογικές τους ιδιότητες.



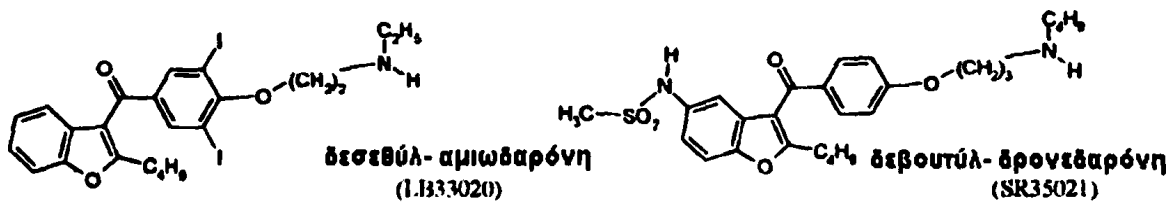
Εικόνα 9: οι χημικοί τύποι της αμιωδαρόνης και της δρονεδαρόνης.



8.1. Η φαρμακολογία – φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της δρονεδαρόνης διαφέρει ως ένα βαθμό από εκείνη της αμιωδαρόνης. Η δρονεδαρόνη είναι λιγότερο λιπόφιλη και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 24 ώρες, επιτυγχάνοντας σταθερά επίπεδα εντός 5-7 ημερών (σε αντίθεση με την αμιωδαρόνη που χρειάζεται 265 ημέρες συνεχούς χορήγησης, χωρίς δόση εφόδου). Η βιοδιαθεσιμότητα της εν λόγω ουσίας περιορίζεται στο 15%, λόγω εκτεταμένου ηπατικού μεταβολισμού μέσω του συστήματος CYP4503A4. Αποβάλλεται κατά κύριο λόγο με τα κόπρανα. Μεταβολίζεται προς δεβουτυλδρонеδαρόνη (εικόνα 10), η οποία διαφέρει δομικά από τη δεσεθυλ-αμιωδαρόνη, κάτι που πολύ πιθανό να εξηγεί τη διαφορετική δράση τους (140, 141).

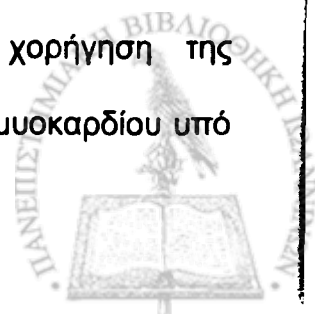
Εικόνα 10: οι χημικοί τύποι των μεταβολιτών της αμιωδαρόνης, δεσεθυλ-αμιωδαρόνη, και της δρονεδαρόνης, δεβουτύλδρонеδαρόνη.



8.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες και ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου.

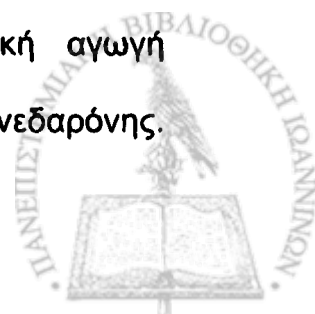
Η δρονεδαρόνη βρίσκεται στη φάση III των κλινικών μελετών και τα μέχρι στιγμής δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι είναι ένα ασφαλές στη χορήγησή του φάρμακο. Η δρονεδαρόνη δεν προκαλεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε όργανα εκτός της καρδιάς και δεν έχει παρουσιάσει προαρρυθμική δράση σε ανθρώπους. Η απουσία του ιωδίου από το μόριό της και ο περιορισμένος λιπόφιλος χαρακτήρας της, μπορεί να ευθύνονται για αυτό. Στα πλαίσια της μελέτης Dronedarone Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion (DAFNE), η ημερήσια χορήγηση της δρονεδαρόνης στα 800mg δεν μετέβαλλε τη θυρεοειδική λειτουργία και δεν συσχετίστηκε με προαρρυθμική δράση. Στην ομάδα των ασθενών που λάμβανε τη μέγιστη χορηγούμενη δόση, 1600mg δηλαδή, παρατηρήθηκε διακοπή του φαρμάκου σε ποσοστό 22.6% λόγω γαστρεντερολογικών διαταραχών κυρίως. Σε κανένα από τα δοσολογικά σχήματα που δοκιμάστηκαν δεν διαπιστώθηκαν παρενέργειες από τους πνεύμονες, το ήπαρ, το νευρικό σύστημα ή τους οφθαλμούς. Αντίστοιχα, η δρονεδαρόνη δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες και από την καρδιά (142). Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο αρρυθμίας του τύπου torsades de pointes στα πλαίσια της μελέτης, ενώ σημαντική παράταση του διορθωμένου διαστήματος του QT (QTc) κατά 39msec διαπιστώθηκε μόνο στην ομάδα που λάμβανε τη μέγιστη δόση των 1600mg. Αντίστοιχα συμπεράσματα προκύπτουν και από τη μελέτη Efficacy and Safety of Dronedarone for the Control of Ventricular Rate (ERATO). Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών μετά από θεραπεία με δρονεδαρόνη δεν διέφερε σημαντικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (143).

Τα πειραματικά δεδομένα γύρω από την ασφαλή χρόνια χορήγηση της δρονεδαρόνης δεν είναι το ίδιο σαφή. Σε επίμυες με έμφραγμα του μυοκαρδίου υπό



ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση, η επί μία βδομάδα χορήγηση της δρονεδαρόνης στα 30 mg ημερησίως δεν παρουσίασε προαρρυθμική δράση (144). Σε σκύλους όμως με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και παράταση του QT, ένα πειραματικό μοντέλο εξειδικευμένο για τη μελέτη της προαρρυθμικής δράσης των φαρμάκων, η χρόνια χορήγηση της δρονεδαρόνης αύξησε τη διασπορά της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας στο κοιλιακό μυοκάρδιο στα 7 από τα 8 ζώα, ενώ στα 4 από αυτά με τη μέγιστη αύξηση καταγράφηκαν αρρυθμίες του τύπου torsades de pointes. Σε αντίθεση με τη δρονεδαρόνη, η χορήγηση της αμιωδαρόνης, αν και σε διπλάσια δόση, δεν εμφάνισε καμία απολύτως προαρρυθμική δράση (42).

Τέλος, ανησυχία γύρω από την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου προκάλεσε η πρώιμη διακοπή της μελέτης The Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease (ANDROMEDA). Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να ελεγχθεί η επίδραση της χρόνιας χορήγησης της δρονεδαρόνης στα 400mg ημερησίως σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <35%) και συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (στάδιο NYHA III & IV). Τα πρώτα στοιχεία έδειξαν αυξημένη πιθανότητα θανάτου λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν το φάρμακο (40%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (17%). Παρόλα αυτά, αύξηση της προαρρυθμικής δράσης του φαρμάκου δεν διαπιστώθηκε. Η εκ των υστέρων ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι, στην ομάδα της δρονεδαρόνης παρατηρήθηκε σε σημαντικό ποσοστό διακοπή της αγωγής με ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές των τύπου II υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, φάρμακα πρώτης εκλογής για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι συγκεκριμένες αλλαγές στη θεραπευτική αγωγή συσχετίστηκαν στενά με την αυξημένη θνητότητα στην ομάδα της δρονεδαρόνης.



Αρχικά, η διακοπή της αγωγής αποδόθηκε στην παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης στον όρο των ασθενών που βρισκόταν σε αγωγή με δρονεδαρόνη, έναν έμμεσος δείκτη της νεφρικής λειτουργίας. Κάτι τέτοιο όμως ίσχυσε για τις 14 από τις συνολικά 41 περιπτώσεις διακοπής της αγωγής που καταγράφηκαν και δεν είναι σαφές τι συνέβη στις υπόλοιπες 27. Έξι μήνες μετά τη διακοπή της μελέτης πάντως, η θνητότητα ανάμεσα στην ομάδα της δρονεδαρόνης και στην ομάδα ελέγχου εξισώθηκε. Παρόλα αυτά, παραμένει αναπάντητο το ερώτημα αν η χρόνια χορήγηση της δρονεδαρόνης επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση των ασθενών με ήδη επιβαρυσμένη καρδιακή λειτουργία και με πιο μηχανισμό (145).

Παρόλα αυτά, τα πειραματικά δεδομένα σχετικά με τον τρόπο που η δρονεδαρόνη επηρεάζει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας, είναι θετικά. Κάτω από συνθήκες ηρεμίας, η δρονεδαρόνη δεν μετέβαλε τη κλασματική βράχυνση και το θετικό ρυθμό αύξησης των πιέσεων στην αριστερή κοιλία ή τη μέση αρτηριακή πίεση σε σκύλους με χρόνια έμφραγμα του μυοκαρδίου (146). Αντίστοιχα, σε μεμονωμένες καρδιές από επίμυες που υποβλήθηκαν σε καθολική ισχαιμία για 20 με 30 λεπτά, η επί 2 εβδομάδες από του στόματος χορηγούμενη δρονεδαρόνη δεν επηρέασε αρνητικά τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (147).

Από τη μελέτη ANDROMEDA προέκυψε ένα επιπλέον ζήτημα, σχετικά με την ασφαλή χορήγηση της δρονεδαρόνης σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Μια πρόσφατη μελέτη σε υγιείς ανθρώπους έδειξε ότι, η δρονεδαρόνη μειώνει την κάθαρση της κρεατινίνης, χωρίς όμως να επηρεάζει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την επαναρόφηση των ηλεκτρολυτών από τους νεφρούς. Με άλλα λόγια, φάνηκε ότι η δρονεδαρόνη δεν επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία επί της ουσίας (148).



8.3. Η ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της δρονεδαρόνης.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η δρονεδαρόνη μεταβάλλει τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους στο κοιλιακό και στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Η αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου έχει διαπιστωθεί σε διαφορετικά πειραματικά μοντέλα. Η δρονεδαρόνη δρα με πολλούς τρόπους, αναστέλλει τους διαύλους του νατρίου, διαθέτει μη ανταγωνιστική αντι-αδρενεργική δράση, παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και την ανερέθιστη περίοδο του μυοκαρδίου και τέλος έχει δράση ανταγωνιστή ασβεστίου. Η δρονεδαρόνη δηλαδή, διαθέτει χαρακτηριστικά και από τις 4 κατηγορίες των αντιαρρυθμικών φαρμάκων κατά Vaughan-Williams. Επιπλέον, η δρονεδαρόνη ανταγωνίζεται τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών σε κάποιους από τους υποδοχείς τους και διαστέλλει τα στεφανιαία αγγεία της καρδιάς. Με άλλα λόγια, η δρονεδαρόνη παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τη μητρική ουσία, την αμιωδαρόνη, και υπάρχουν ενδείξεις ότι σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι ακόμη και πιο δραστική.

8.3.1. Η αντιαρρυθμική δράση της δρονεδαρόνης

Τόσο κατά την οξεία όσο και κατά τη μακροχρόνια χορήγηση, η δρονεδαρόνη έχει να επιδείξει αντιαρρυθμική δράση έναντι στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Τα δεδομένα από πειραματικές μελέτες γενούν υποψίες σχετικά με την πιο ισχυρή αντιαρρυθμική δράση της δρονεδαρόνης σε σχέση με την πρόδρομη ουσία, την αμιωδαρόνη. Η ενδοφλέβια χορήγηση δρονεδαρόνης σε τρεις διαφορετικές δόσεις λίγα λεπτά πριν την πρόκληση οξείας ισχαιμίας σε γουρούνια, μείωσε σημαντικά την εμφάνιση επεισοδίων κοιλιακής



μαρμαρυγής. Αντίθετα, η αμιωδαρόνη δεν επέφερε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα κάτω από τις ίδιες συνθήκες (149).

Την αντιαρρυθμική υπεροχή της δρονεδαρόνης έναντι της αμιωδαρόνης ανέδειξαν και πειράματα που έγιναν σε επίμυες. Η ενδοφλέβια χορήγηση δρονεδαρόνης στα 10 mg/Kg/ΒΣ εξάλειψε τα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής, μείωσε κατά 50% την εκδήλωση κοιλιακής ταχυκαρδίας και εκμηδένισε την θνητότητα σε επίμυες που υποβλήθηκαν σε οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου για 20 λεπτά. Η αμιωδαρόνη, κάτω από τις ίδιες συνθήκες, δεν κατάφερε να περιορίσει σημαντικά τις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, αλλά είχε πολύ καλά αποτελέσματα στην θνητότητα που σχετίζεται με την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου. Κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες, ελέγχθηκε και η αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορήγησης των δύο φαρμάκων τέσσερις ώρες πριν την πρόκληση της οξείας ισχαιμίας. Η δρονεδαρόνη χορηγούμενη στα 10mg/Kg/ΒΣ μείωσε σημαντικά την παρατηρούμενη θνητότητα ($p < 0.05$) ενώ σε μεγαλύτερη δόση (στα 30mg) είχε ακόμη πιο ισχυρή δράση ($p < 0.001$), μειώνοντας σημαντικά συν τις άλλης και τα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής. Αντίθετα, η αμιωδαρόνη δεν επέφερε σημαντικά αποτελέσματα σε δόσεις μικρότερες από τα 30 mg/Kg/ΒΣ (150).

Η δρονεδαρόνη μειώνει σημαντικά τις αρρυθμίες και σε έδαφος χρόνιας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η χορήγηση 40 mg/Kg/ΒΣ δρονεδαρόνης σε επίμυες που είχαν υποστεί έμφραγμα 4 εβδομάδες πριν, μείωσε σημαντικά τις έκτακτες κοιλιακές συστολές και τα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας από την 4^η κιόλας ημέρα της θεραπείας. Το φάρμακο χορηγήθηκε για 7 ημέρες συνολικά, ενώ η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση συνεχίστηκε για 3 εβδομάδες επιπλέον. Στο διάστημα των δύο επόμενων εβδομάδων μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, η δρονεδαρόνη συνέχισε να έχει σημαντική κατασταλτική δράση στις κοιλιακές αρρυθμίες (144).



8.3.2. Οι μηχανισμοί αντιαρρυθμικής δράσης της δρονεδαρόνης

Η δρονεδαρόνη μεταβάλλει πολλές από τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους στο κοιλιακό και στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Ο Manning και οι συνεργάτες του (150) μελετώντας σκύλους έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου προκαλεί σημαντική αύξηση του μήκους του κύκλου του σημείου Weckenbach, στα διαστήματα AH και PQ, στην κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο (AERP), στην κοιλιοκοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο (AVNERP) και στην κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο (VERP), καθώς και σημαντική μείωση της συχνότητας εκπόλωσης του φλεβοκόμβου, χωρίς να παρατηρείται σημαντική επίδραση στο διάστημα HV. Στην ίδια μελέτη, η αμιωδαρόνη και η δρονεδαρόνη παρατείνουν εξίσου την κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο.

Η δρονεδαρόνη επιτυγχάνει το αντιαρρυθμικό της αποτέλεσμα αναστέλλοντας πολλαπλούς διαύλους ιόντων. Η δρονεδαρόνη, όπως και η αμιωδαρόνη, καταστέλλει σημαντικά τα εσώστροφα ρεύματα που μεσολαβούν την εκπόλωση του δυναμικού ενέργειας, τα ρεύματα νατρίου και ασβεστίου δηλαδή. Η μείωση του ρυθμού ανόδου του δυναμικού ενέργειας στους θηλοειδείς μυς ινδικών χοιριδίων (151) ή κουνελιών (152) και στο κοιλιακό μυοκάρδιο από κουνέλια είναι ένας έμμεσος δείκτης της δράσης της δρονεδαρόνης στο εκπολωτικό ρεύμα του νατρίου (INa). Η άμεση μέτρηση του ρεύματος του νατρίου σε ανθρώπινο κοιλιακό μυοκάρδιο, έδειξε ότι η δρονεδαρόνη είναι πολύ πιο ισχυρός αναστολέας του INa σε σχέση με την αμιωδαρόνη, καθώς επιφέρει σημαντικά αποτελέσματα σε πολύ μικρότερη δόση (153). Παρόλα αυτά, η δρονεδαρόνη φαίνεται ότι έχει μέτριου βαθμού τύπου I δράση, καθώς η διάρκεια του συμπλέγματος QRS δεν μεταβάλλεται σημαντικά μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου.



Επιπλέον, η δρονεδαρόνη αναστέλλει το τύπου L ρεύμα ασβεστίου σε μεμονωμένα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα σε ινδικά χοιρίδια (151) και σε σκύλους (154), κάτι που στην πρώτη περίπτωση συνοδεύτηκε και από μείωση του ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου και της συσταλτικότητας. Η δράση του τύπου ανταγωνιστή ασβεστίου της δρονεδαρόνης, δικαιολογεί την αύξηση του χρόνου αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο και ως ένα βαθμό την επακόλουθη αύξηση των διαστημάτων AH και PQ, όπως αυτά καταγράφηκαν σε σκύλους (150).

Ανασταλτική επίδραση έχει η δρονεδαρόνη και στα διάφορα προς τα έξω ρεύματα καλίου (IK^+ , IK^{+1} , Ito) και με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνει την τύπου III αντιαρρυθμική δράση που διαθέτει. Η δρονεδαρόνη φαίνεται να είναι πιο ισχυρός αναστολέας του βραδέως επανορθωτικού ρεύματος του καλίου (IK^+) σε σύγκριση με τη μητρική ουσία. Η δρονεδαρόνη αναστέλλει την ταχεία συνιστώσα του IK^+ (IK^{+r}) τρεις φορές περισσότερο σε σχέση με την αργή συνιστώσα (IK^{+s}) (151). Ενώ στα πλαίσια άλλης μελέτης, η δρονεδαρόνη δεν είχε καμία δράση στο ρεύμα IK^{+s} (154). Η δράση αυτή της δρονεδαρόνης διατηρείται στον ίδιο βαθμό και κάτω από συνθήκες ισχαιμίας (144). Η δράση του φαρμάκου στο εσώστροφο επανορθωτικό ρεύμα του καλίου (IK^{+1}) δεν είναι σαφής. Τα αποτελέσματα κάποιων *in vitro* μελετών δείχνουν ότι η δρονεδαρόνη αναστέλλει σε μικρό βαθμό το ρεύμα IK^{+1} (151), ενώ σε άλλες δεν επιβεβαιώνεται κάτι τέτοιο (144), σε κάθε περίπτωση όμως δεν καταγράφηκαν μεταβολές στο δυναμικό ηρεμίας των κυττάρων. Συν τις άλλες, η δρονεδαρόνη δεν επηρεάζει το παροδικό εξώστροφο ρεύμα (Ito) σε κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα σκύλων. Σε επίμυες όμως, η παρατεταμένη επώαση των κυττάρων με δρονεδαρόνη επιβραδύνει την κινητική των συγκεκριμένων διαύλων και συνεπώς αναστέλλει το ρεύμα Ito , και η δράση αυτή του φαρμάκου παραμένει σημαντική και κάτω από συνθήκες ισχαιμίας (144).



Η επίδραση της δρονεδαρόνης στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας δεν είναι ακόμη καλά διευκρινισμένη, και τα ευρήματα των υπαρχουσών μελετών είναι αντιφατικά.

A) Ενδοφλέβια χορήγηση. Σε ένα πειραματικό πρότυπο σκύλων με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, η ενδοφλέβια χορήγηση δρονεδαρόνης μείωσε τη διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης, (μετρημένη είτε ηλεκτροκαρδιογραφικά είτε από το μονοφασικό δυναμικό ενέργειας του ενδοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας), ενώ η κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος παρέμεινε σταθερή. Για το λόγο αυτό, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση δρονεδαρόνης, ο λόγος κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδος προς διάστημα QT αυξήθηκε, ενώ μειώθηκε το ποσοστό εμφάνισης πρώιμων μετεκπολώσεων και ταχυκαρδίας τύπου torsade de pointes (155). Αντίθετα, σε μια πρόσφατη μελέτη από τους Gautier και συνεργάτες (151) σε κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα ινδικών χοιριδίων, βρέθηκε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση δρονεδαρόνης δεν μεταβάλλει σημαντικά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας.

B) Από του στόματος χορήγηση. Η από του στόματος χορήγηση δρονεδαρόνης σε σκύλους προκάλεσε μικρή παράταση του διαστήματος QT 6 ώρες μετά, ενώ η παράταση του QT_c έφτασε σε σημαντικά επίπεδα μετά από 21 μέρες (155), ενώ παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε κουνέλια (152) και σε επίμυες (144). Αντίθετα, σε μία συγκριτική μελέτη σε σκύλους η χρόνια χορήγηση δρονεδαρόνης, σε αντίθεση με την αμιωδαρόνη, δεν επέφερε σημαντική παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή στο δυναμικό ενέργειας θηλοειδών μυών (154).

Τα παραπάνω δεδομένα υποδηλώνουν ότι την ικανότητα της δρονεδαρόνης να αναστέλλει τα εξωστρεφή ρεύματα και με τον τρόπο αυτό να παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, εξ'ουδετερώνει η μείωση των εσωστρεφών ρευμάτων που μεσολαβεί τη συρρίκνωση του δυναμικού. Τα φαινόμενα αυτά βρίσκονται σε



δυναμική ισορροπία και ανά περίπτωση κυριαρχεί κάποιο από αυτά. Επιπλέον, την αντιαρρυθμική δράση του φαρμάκου δεν τη δικαιολογούν από μόνες τους οι μεταβολές στα διάφορα ρεύματα ιόντων. Η δρονεδαρόνη διαθέτει επιπλέον και αντιαδρενεργική δράση. Σε σκύλους, η ενδοφλέβια χορήγηση δρονεδαρόνης ανέστειλε την προκαλούμενη με την έγχυση αδρεναλίνης αύξηση της αρτηριακής πίεσης και τα επακόλουθα της δράσης της ισοπρεναλίνης (την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης). Τα αποτελέσματα του πειράματος δείχνουν ότι η δρονεδαρόνη, όπως και η αμιωδαρόνη, αναστέλλει τους α και τους β (1 και 2) αδρενεργικούς υποδοχείς (156). Τα αποτελέσματα της αντιαδρενεργικής δράσης της χρόνιας χορήγησης του φαρμάκου επιβεβαιώθηκαν σε σκύλους με παλιό έμφραγμα του μυοκαρδίου (146). Επιπλέον μελέτες έδειξαν ότι η δρονεδαρόνη, τόσο κατά την οξεία όσο και κατά τη χρόνια χορήγησή της, εκλύει την αντιαδρενεργική της δράση χωρίς να ανταγωνίζονται τη σύνδεση των κατεχολαμινών στον υποδοχέα τους. Η μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου μειώνει την έκφραση των αδρενεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο των επίμυων, χωρίς αυτό να συνοδεύεται από αντίστοιχες μεταβολές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα (157).

Το γεγονός ότι η αντιαρρυθμική δράση της δρονεδαρόνης δεν εξαρτάται αποκλειστικά από την ικανότητα του φαρμάκου να παρατείνει τη διάρκεια της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου, αναδεικνύει τη συμβολή και άλλων μηχανισμών στην επίτευξη του τελικού θεραπευτικού αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, η δρονεδαρόνη κατέστειλε τις κοιλιακές αρρυθμίες σε απομονωμένες καρδιές επίμυων που υποβλήθηκαν σε ισχαιμία και επαναιμάτωση, χωρίς να παρατείνει την διάρκεια του δυναμικού ενέργειας του μυοκαρδίου, αλλά χάρη στη δυνατότητά της να



ανταγωνίζεται την ωφειλόμενη στην ισχαιμία αύξηση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας (158).

Η αντιισχαιμική δράση της δρονεδαρόνης μπορεί να αποδοθεί στη δημιουργία συνθηκών υποθυρεοειδισμού στους ιστούς καθώς και στη αγγειοδιασταλτικές της ιδιότητες. Πράγματι, έχει φανεί ότι η δρονεδαρόνη ανταγωνίζεται τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών στον α1 υποδοχέα *in vitro* (159). Ο α1 υποδοχέας των θυρεοειδικών ορμονών ελέγχει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν: 1. ιοντικούς διαύλους που είναι υπεύθυνοι για τον καρδιακό ρυθμό και την επαναπόλωση του μυοκαρδίου, 2. τον αντιμεταφορέα νατρίου πρωτονίων, ο οποίος καθορίζει το ενδοκυττάριο pH κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, και 3. τις βαριές αλυσούς της μυοσίνης. Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε χρονίως δρονεδαρόνη από το στόμα, διαπιστώθηκε αυξημένη αντοχή του μυοκαρδίου στην ισχαιμία, η οποία αποδόθηκε στην ικανότητα του φαρμάκου να επάγει σε ιστικό επίπεδο συνθήκες υποθυρεοειδισμού κατά τρόπο εκλεκτικό. Παράλληλα, στα ζώα αυτά παρατηρήθηκε απώλεια βάρους λόγω μειωμένης πρόσληψης τροφής, αναδεικνύοντας μια νέα φαρμακολογική δράση της δρονεδαρόνης (159).

Όπως και η αμιωδαρόνη, έτσι και η δρονεδαρόνη διαθέτει σημαντική αγγειοδιασταλτική δράση στα στεφανιαία αγγεία. Κάτι τέτοιο έχει διαπιστωθεί πειραματικά σε επίμυες, σε κουνέλια και σε ινδικά χοιρίδια (133, 143). Η πίεση διήθησης σε απομονωμένες καρδιές από ινδικά χοιρίδια, μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση της δρονεδαρόνης. Η δράση αυτή του φαρμάκου εξαρτάται στενά από τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου καθώς και από την ικανότητα της δρονεδαρόνης να ανταγωνίζεται το ασβέστιο.

Τέλος, η δρονεδαρόνη όπως και η αμιωδαρόνη άλλωστε, επηρεάζει την έκφραση σημαντικών για τη λειτουργία του μυοκαρδίου γονιδίων. Η χρόνια χορήγηση των



συγκεκριμένων ουσιών, είχε παρόμοια δράση στην έκφραση των υποδοχέων των θυρεοειδικών ορμονών στο κοιλιακό μυοκάρδιο των επίμυων, πράγμα που δικαιολογεί ως ένα βαθμό την ικανότητα των φαρμάκων να μειώνουν την καρδιακή συχνότητα. Αντίθετα, η αμιωδαρόνη είχε μεγαλύτερη επίδραση στο κοιλιακό μυοκάρδιο σε σύγκριση με την δρονεδαρόνη (118).

9. Οι σκοποί της μελέτης

Η αμιωδαρόνη συνιστά ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντιαρρυθμικά φάρμακα στις μέρες μας. Η ικανότητα του φαρμάκου να καταστέλλει τις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες έχει αποδειχθεί μέσα από πειραματικές μελέτες και κλινικές δοκιμές. Παρόλα αυτά, η εμφάνιση σημαντικών παρενεργειών από όργανα εκτός της καρδιάς και η παρατηρούμενη αδυναμία του φαρμάκου να βελτιώσει τη θνητότητα σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έκαναν επιτακτική την ανάγκη δημιουργίας νέων αντιαρρυθμικών φαρμάκων.

Το αποϊωδιομένο παράγωγο του βενζοφουρανικού δακτυλίου, η δρονεδαρόνη, παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με το πρωτότυπο φάρμακο, την αμιωδαρόνη, ως προς τις αντιαρρυθμικές της ιδιότητες. Μέχρι στιγμής τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι η χορήγηση της δρονεδαρόνης δεν συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες που θα επέβαλαν τη διακοπή της θεραπείας. Παρόλα αυτά, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στις κοιλιακές αρρυθμίες και το πώς η δρονεδαρόνη επηρεάζει τελικά την επιβίωση μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.



Η συγκεκριμένη μελέτη έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να δώσει απάντηση σε κάποια από αυτά τα ερωτήματα. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήσαμε ένα ευρέως διαδεδομένο πειραματικό πρότυπου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε επίμυες. Το πρώτο σκέλος της συγκεκριμένης μελέτης έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να εκτιμήσει τις εξής παραμέτρους:

α. Την αντιαρρυθμική δράση της μακροχρόνιας αγωγής με αμιωδαρόνη ή δρονεδαρόνη στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες που εμφανίζονται στην οξεία φάση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

β. Την επίδραση των φαρμάκων στο μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

γ. Την επιβίωση μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε μακροχρόνια χορήγηση των αντιαρρυθμικών.

δ. Τους πιθανούς μηχανισμούς που μεσολαβούν τη δράση της δρονεδαρόνης και της αμιωδαρόνη κάτω από τις δεδομένες συνθήκες.

ε. Την επίδραση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων στη θυρεοειδική λειτουργία, εκτιμώντας τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στο πλάσμα.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα αποτελέσματα του πρώτου σκέλους της μελέτης καθώς και τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία, κρίθηκε σκόπιμο να ελεγχθεί σε δεύτερο χρόνο, η αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα της οξείας από του στόματος χορήγησης μιας μεγάλης δόσης αμιωδαρόνης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.



II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υλικά και μέθοδοι

1.1. Επιλογή του πειραματικού μοντέλου

Η ανάγκη για πιο συστηματική μελέτη του παθοφυσιολογικού μηχανισμού πρόκλησης των αρρυθμιών μετά την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου οδήγησε στη δημιουργία διαφορετικών πειραματικών μοντέλων που να εξυπηρετούν τον σκοπό αυτό (11). Η πρόκληση ισχαιμίας σε μία συγκεκριμένη περιοχή του μυοκαρδίου έχει χρησιμοποιηθεί κατά κόρον για τη μελέτη των αρρυθμιών που σχετίζονται με την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου και τη δράση των φαρμάκων σε αυτές. Η συγκεκριμένη τεχνική έχει εφαρμοστεί κάτω από *in vitro* και *in vivo* συνθήκες, σε διαφορετικά είδη ζώων.

Το πειραματόζωο που χρησιμοποιήθηκε στη δική μας μελέτη είναι ο επίμυς του γένους *Wistar*. Η φυσιολογία του πειραματόζωου αυτού έχει πολλές ομοιότητες με αυτή του ανθρώπου. Συγκεκριμένα, η πρώιμη μετα-εμφραγματική περίοδος στους επίμυες παρουσιάζει δύο διακριτές φάσεις υψηλού κινδύνου εμφάνισης επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας και μαρμαρυγής, όπως συμβαίνει και στον άνθρωπο (160).

Συν τις άλλης, το μοντέλο πειραματικής πρόκλησης οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε επίμυες, το χαρακτηρίζουν η αξιοπιστία και η επαναληψιμότητα στην εφαρμογή του. Σε αντίθεση με το ότι ισχύει για μεγαλύτερα ζώα, όπως στους σκύλους (161, 162), στους επίμυες η έλλειψη σημαντικής παράπλευρης κυκλοφορίας επιτρέπει την πρόκληση ενός εκτεταμένου διατοιχωματικού εμφράγματος στο ίδιο περίπου μέγεθος κάθε φορά. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι, ακόμη και μικρές διαφορές στην παράπλευρη



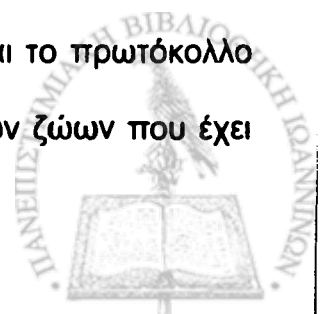
κυκλοφορία είναι ικανές να επηρεάσουν το μηχανισμό γένεσης των αρρυθμιών σε βαθμό μεγαλύτερο και από το ίδιο το μέγεθος του εμφράκτου (161), είναι εύκολο να αντιληφθεί κανείς γιατί ο επίμυς είναι το πλέον διαδεδομένο πρότυπο στη διεθνή βιβλιογραφία.

1.2. Η ανατομία της στεφανιαίας κυκλοφορίας στους επίμυες

Οι δύο στεφανιαίες αρτηρίες μετά την έκφυσή τους από την αορτή, εισχωρούν στο μυοκάρδιο και περιβάλλονται από αυτό καθ' όλη τη διαδρομή τους. Συγκεκριμένα, η αριστερή στεφανιαία αρτηρία μετά την έκφυσή της, διέρχεται ανάμεσα από την αριστερή πλευρά του πνευμονικού κώνου και το ωτίο του αριστερού κόλπου. Η ανατομική θέση των στεφανιαίων αγγείων και το μικρό τους μέγεθος καθιστά δύσκολη, αν όχι αδύνατη, την προσπέλασή τους με γυμνό οφθαλμό. Η αιμάτωση της αριστερής κοιλίας γίνεται στο μεγαλύτερο μέρος της από έναν μόνο κύριο κλάδο, ο οποίος διχάζεται κοντά στην κορυφή της καρδιάς. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στον επίμυ, δεν εκφύεται περισπώμενος κλάδος από την αριστερή στεφανιαία αρτηρία. Κατά μήκος του αγγείου εκφύονται μικροί κλάδοι, οι οποίοι όμως δεν είναι σημαντικοί. Αντίστοιχα με την αριστερή στεφανιαία αρτηρία, η δεξιά πορεύεται μεταξύ του δεξιού χείλους του πνευμονικού κώνου και του σύστοιχου πνευμονικού ωτίου.

1.3. Το πειραματικό πρότυπο

Η μελέτη διενεργήθηκε σε θηλυκούς επίμυες του γένους Wistar, ηλικίας 20 ± 1 εβδομάδων. Τα πειραματόζωα έλαβαν την κατάλληλη φροντίδα και το πρωτόκολλο συμβαδίζει με τον οδηγό για τη φροντίδα και χρήση εργαστηριακών ζώων που έχει

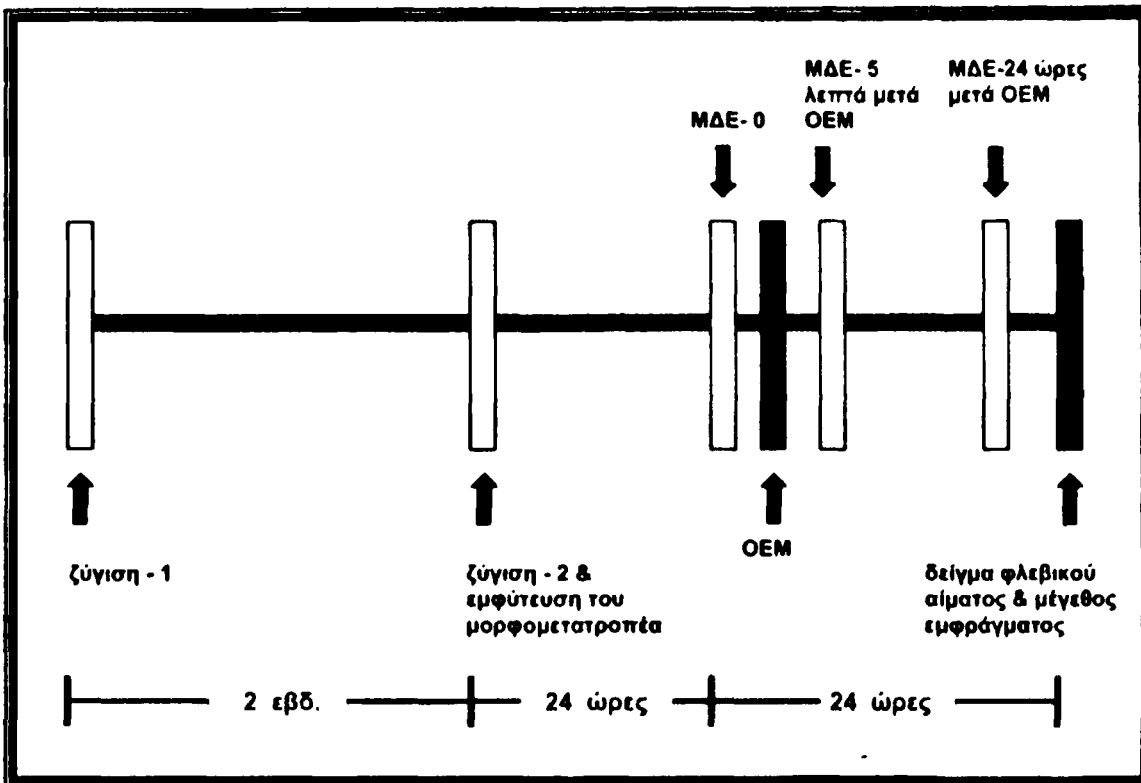


εκδοθεί από το US National Institutes of Health (NIH Publication No. 85-23, revised 1996). Όλοι οι επίμυες παρέμειναν σε ένα ελεγχόμενο περιβάλλον, με σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας και δωδεκάωρη εναλλαγή φωτός-σκότους, ενώ η πρόσβασή τους σε τροφή και νερό ήταν ελεύθερη.

Η μελέτη μας περιλαμβάνει δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος της μελέτης, τόσο η αμιωδαρόνη όσο και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν για δύο εβδομάδες στα 30mg/kg/ΒΣ μία φορά ημερησίως σε θηλυκούς επίμυες. Τη δέκατη τέταρτη ημέρα, πραγματοποιήθηκε η εμφύτευση του μορφομετατροπέα συνεχούς καταγραφής της II απαγωγής του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Τη δέκατη πέμπτη ημέρα, προκλήθηκε οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου με σύγκλιση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας με ράμμα. Μετά το πέρας είκοσι τεσσάρων ωρών, τα ζώα που επιβίωσαν θυσιάστηκαν με σκοπό να εκτιμήσουμε το μέγεθος του εμφράγματος. Σε όλα τα πειραματόζωα πραγματοποιήθηκαν καταγραφές επικαρδιακών μονοφασικών δυναμικών ενέργειας πριν τη πρόκληση του εμφράγματος, πέντε λεπτά και τέλος 24 ώρες μετά. Τέλος, λάβαμε δείγματα φλεβικού αίματος από όσα ζώα επέζησαν μέχρι το τέλος της πειραματικής διαδικασίας. Το πείραμα επαναλήφθηκε κατά τον ίδιο τρόπο και για την ομάδα ελέγχου, στην οποία χορηγήθηκε μόνο ο διαλύτης (διάλυμα μεθυλσελουλόσης 0.6%). Στην εικόνα 11 παρουσιάζεται σχηματικά το πρωτόκολλο του πρώτου σκέλους της μελέτης μας.



Εικόνα 11: σχηματική παρουσίαση του πρωτόκολλου του πρώτου μέρους της μελέτης



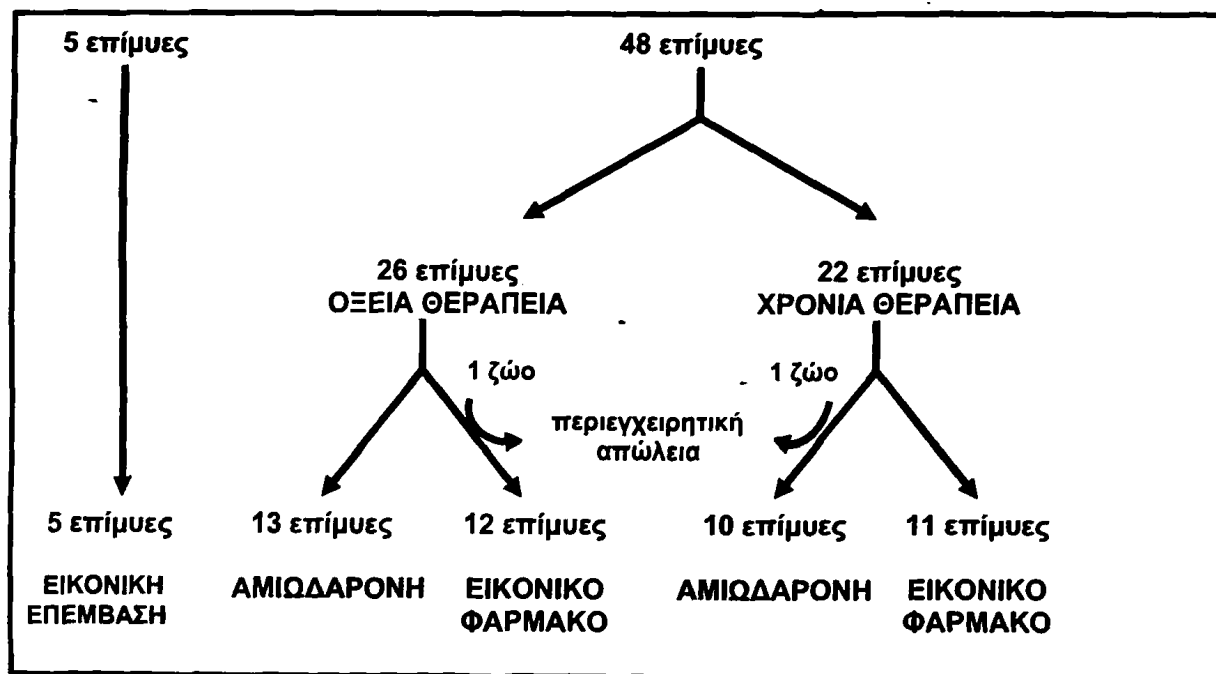
ΜΔΕ= μέτρηση μονοφασικών δυναμικών ενέργειας, OEM= οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Κατά τη δεύτερη φάση της μελέτης, μετά από τυχαιοποίηση τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε χρόνια ή οξεία θεραπεία (εικόνα 12). Στα ζώα που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα της χρόνιας θεραπείας, κατά τυχαίο τρόπο τους χορηγήθηκε το φάρμακο (αμιωδαρόνη στα 30mg/kg/ΒΣ μία φορά ημερησίως) ή ο διαλύτης (υδατικό διάλυμα μεθυλσελουλόσης 0.6%). Ενώ, η ομάδα των ζώων που υποβλήθηκαν σε οξεία θεραπεία, έλαβαν μετά από τυχαιοποίηση είτε μία υψηλή δόση αμιωδαρόνης (100 mg/kg/ΒΣ αμέσως μετά την πρόκληση της ισχαιμίας) είτε ο διαλύτης στην ίδια ποσότητα. Και στις τέσσερις ομάδες πραγματοποιήθηκε είκοσι τετράωρη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση των αρρυθμιών μετά το οξύ

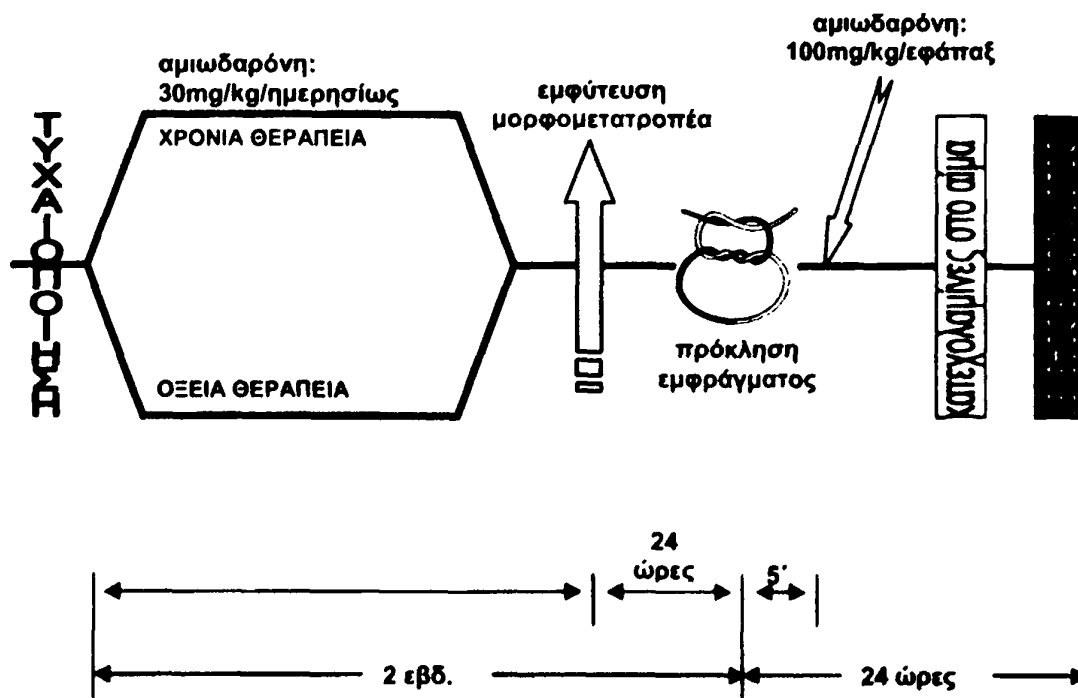


έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ στο τέλος αυτού του χρονικού διαστήματος μετρήθηκαν τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο πλάσμα και εκτιμήθηκε το μέγεθος του εμφράκτου. Σε μία ξεχωριστή ομάδα, τα ζώα υποβλήθηκαν σε εικονική επέμβαση χωρίς τη χορήγηση φαρμάκου. Η αλληλουχία των γεγονότων απεικονίζεται σχηματικά στην εικόνα 13.

Εικόνες 12: ο αριθμός των ζώων που περιλαμβάνει η μελέτη και το πως τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες



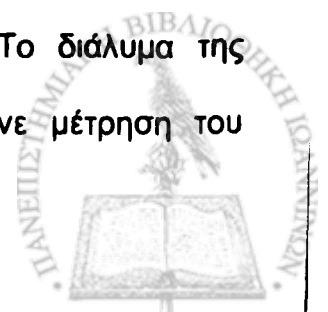
Εικόνα 13: το πρωτόκολλο της δεύτερης μελέτης



1.4. Η χορήγηση των φαρμάκων

Οι επίμυες κατά τρόπο τυχαίοποιημένο έλαβαν διαλύτη, αμιωδαρόνη ή δρονεδαρόνη. Τόσο η αμιωδαρόνη όσο και η δρονεδαρόνη, μας παραχωρήθηκαν από τη Sanofi-Aventis, Montpellier, France. Η χορήγηση των συγκεκριμένων φαρμάκων έγινε με τη βοήθεια σωλήνα που εισάγεται εντός του στομάχου (τεχνητή σίτιση). Στα πλαίσια της πρώτης μελέτης, η αμιωδαρόνη και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν στα 30 mg/kg/ΒΣ επί δύο εβδομάδες, πράγμα που αντιστοιχεί στη χρόνια χορήγηση των ουσιών αυτών στους ανθρώπους (147). Στη δεύτερη μελέτη, η αμιωδαρόνη χορηγήθηκε σε μία εφάπαξ δόση των 100 mg/kg/ΒΣ με τεχνητή σίτιση, αμέσως μετά την πρόκληση της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Πριν από κάθε χορήγηση, τα φάρμακα διαλύονταν σε 0.6% μεθυλσελουλόση με τελική συγκέντρωση των ουσιών στο διάλυμα στα 3 mg/ml. Το διάλυμα της μεθυλσελουλόσης χορηγήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Τέλος, έγινε μέτρηση του



σωματικού βάρους των ζώων πριν τη χορήγηση των ουσιών και μετά το τέλος της περιόδου χορήγησής τους.

1.5. Αναισθησία

Αρχικά οι επίμυες τοποθετούνται σε ειδικό κουτί εμποτισμένο με αιθέρα για δύο με τρία λεπτά. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η αναισθητοποίηση των ζώων, προκειμένου στη συνέχεια να πραγματοποιηθεί με επιτυχία η διασωλήνωση (εικόνα 14). Η διασωλήνωση της τραχείας γίνεται με φλεβοκαθετήρα μεγέθους 16G με τη βοήθεια λαρυγγοσκοπίου και ο οποίος συνδέεται με κατάλληλο αναπνευστήρα (Harvard Apparatus, στις ακόλουθες ρυθμίσεις: εισπνεόμενος όγκος=3ml, συχνότητα=70 αναπνοές το λεπτό). Η επιτυχία της διασωλήνωσης επιβεβαιώνεται με την καλή έκπτωση του θώρακα όσο ο επίμυς είναι στον αναπνευστήρα. Η αναισθησία διατηρείται με τη χορήγηση μείγματος 100% οξυγόνο και 2% ισοφλουρανίου. Η χορήγηση μείγματος ισοφλουρανίου και οξυγόνου αποδεδειγμένα έχει πολύ καλά αποτελέσματα με χαμηλή περιεγχειρητική θνητότητα της τάξης του 5 % (163) και για το λόγο αυτό επιλέχθηκε για την διεξαγωγή των πειραμάτων μας.



Εικόνα 14: η διασωλήνωση



1.6. Η τεχνική πρόκλησης του εμφράγματος

Το μοντέλο πρόκλησης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε επίμυες στο εργαστήριό μας έχει περιγραφεί προηγουμένως (164), και συνιστά το πλέον συχνά χρησιμοποιούμενο πειραματικό πρότυπο για τη μελέτη του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Η χειρουργική διαδικασία έχει ως εξής. Αφού ξυρίσουμε την περιοχή του θώρακα, πραγματοποιούμε αριστερή θωρακοτομή όπως έχει ήδη περιγραφεί αρχικά από την ερευνητική ομάδα των Sellye (164) και τροποποιήθηκε στη συνέχεια από τους Hu K. και συνεργάτες (165). Η ομάδα των θωρακικών μυών διατέμνεται ή απομακρύνονται ώστε να αποκαλυφθεί ο θωρακικός κλωβός. Ενίοτε, η έσω μαστική αρτηρία τέμνεται, αλλά συνήθως η αιμορραγία σταματά αυτόματα. Τοποθετείται μία λαβίδα 2mm αριστερά του στέρνου, ανάμεσα στην 5^η και 6^η πλευρά. Γίνεται διάνοιξη του θώρακα με ήπια πίεση και ακολουθεί διατομή της 6^{ης} πλευράς. Παρασκευάζεται και διατέμνεται το περικάρδιο, τοποθετείται ράμμα 6-0 στην κορυφή της καρδιάς, το οποίο χρησιμοποιείται για την έλξη της έξω από τη θωρακική κοιλότητα. Ακολούθως γίνεται απολίνωση της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας λίγο μετά την έκφυσή της. Συγκεκριμένα, η απολίνωση αυτή ξεκινάει από τον κώνο της πνευμονικής αρτηρίας μέχρι το ωτίο του αριστερού κόλπου. Ακολουθώντας αυτά τα οδηγία ανατομικά σημεία επιτυγχάνεται ικανοποιητική επαναληψιμότητα όσο αφορά το μέγεθος του προκαλούμενου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.



Εικόνα 15: σχηματική απεικόνιση της πρόκλησης της οξείας ισχαιμίας στους επίμυες και πως αυτό συμβαίνει στην πραγματικότητα.



Η καρδιά τοποθετείται πάλι στη θωρακική κοιλότητα και αφαιρείται το ράμμα της κορυφής. Ακολουθεί σύγκλιση του χειρουργικού τραύματος κατά δύο στρώματα και ήπια πίεση της θωρακικής κοιλότητας για την αποκατάσταση του προκληθέντα πνευμοθώρακα. Μετά το πέρας της αερίου αναισθησίας με ισοφλουράνιο, το πειραματόζωο ανακτά τις αισθήσεις του εντός ολίγων λεπτών.

1.7. Ανάλυση των αρρυθμιών της οξείας φάσης.

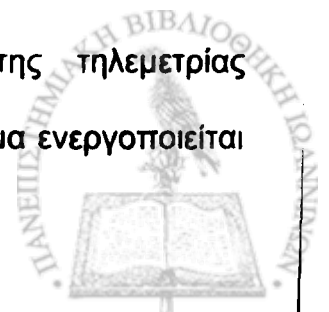
Η καταγραφή των αρρυθμιών της οξείας φάσης της ισχαιμίας του μυοκαρδίου έγινε με τη βοήθεια μορφοτροπέας συνεχούς καταγραφής. Πρόκειται για ένα σύστημα που αποτελείται από έναν πομπό που εμφυτεύεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα του ζώου, μια επιφάνεια-δέκτης και έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή που καταγράφει και αποθηκεύει το ηλεκτροκαρδιογραφικό σήμα.



Η διαδικασία της εμφύτευσης του μορφοτροπέα ξεκινά με την αναισθητοποίηση του ζώου. Ακολουθεί η διάνοιξη της περιτοναϊκής κοιλότητας, με την πραγματοποίηση μέσης τομής στην κοιλιακή χώρα, και η εμφύτευση σε αυτήν του ειδικού πομπού. Ο μορφοτροπέας που χρησιμοποιήσαμε είναι του τύπου TA11CA-F40 (Data Science International) και διαθέτει δύο ανοξείδωτα καλώδια, τα οποία σε όλο σχεδόν το μήκος τους είναι μονωμένα με σιλικόνη με εξαίρεση τα τελικά τους άκρα. Μόνο τα ακραία τμήματα των καλωδίων χρησιμεύουν ως ηλεκτρόδια. Τα δύο ηλεκτρόδια τοποθετούνται υποδόρια, συγκεκριμένα το θετικό ηλεκτρόδιο στο ριζομήριο του αριστερού κάτω άκρου του ζώου και το αρνητικό δεξιά κάτω από την κλείδα, και σταθεροποιούνται με λεπτά ράμματα. Μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής διαδικασίας, το ζώο τοποθετείται σε ατομικό κλουβί πάνω από την ειδική πλάκα-δέκτη τύπου RPC-1(Data Science International).

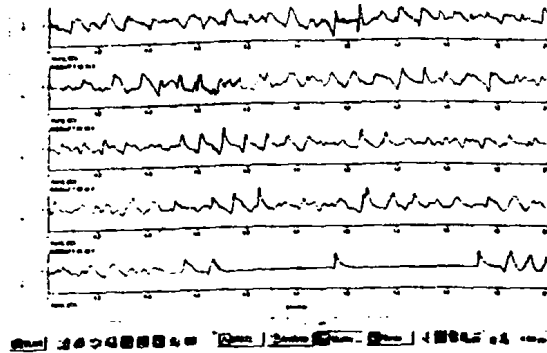
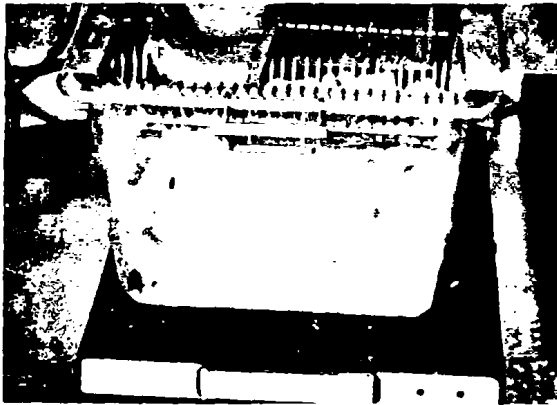
Το λαμβανόμενο σήμα, το οποίο αντιστοιχεί στην απαγωγή II του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, ενισχύεται και ψηφιοποιείται (εικόνα 16). Μετά από την μετατροπή του και πάλι σε αναλογικό σήμα, φιλτράρεται στα 100Hz (Data Exchange Matrix, Data Science International), έτσι ώστε ένα συνεχές ρεύμα δεδομένων να οδηγείται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού (Dataquest Acquisition & Analysis System ART 2.2, Data Science International), η ψηφιοποίηση του σήματος γίνεται με ακρίβεια στα 16 bit και ακολουθώντας πρωτόκολλο δειγματοληψίας στα 500Hz είναι εφικτή η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του ζώου σε πραγματικό χρόνο. Τέλος, το σύνολο των δεδομένων αποθηκεύονται στον σκληρό δίσκο του ηλεκτρονικού υπολογιστή για να μελετηθούν σε δεύτερο χρόνο.

Η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση με τη βοήθεια της τηλεμετρίας πραγματοποιήθηκε συνολικά για 48 ώρες. Συγκεκριμένα, το σύστημα ενεργοποιείται



και καταγράφει 24 ώρες πριν την απολίνωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και 24 ώρες μετά.

Εικόνα 16: η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση των επίμυων με την τεχνική της τηλεμετρίας.



1.8. Η λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος και η αφύπνιση

Μετά τη συρραφή του δέρματος και πριν τη μεταφορά του ζώου στην πλάκα-δέκτης, πραγματοποιούμε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή των απαγωγών I, II, III, aVR, aVL, aVF. Η ύπαρξη ανασπάσεων του διαστήματος ST, σε δύο ή περισσότερες απαγωγές, αποτελούσε ένδειξη πρόκλησης οξέος εμφράγματος (εικόνα 17). Μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής διαδικασίας, η χορήγηση ισουφλουρανίου διακόπτονταν και οι επίμυες επανακτούσαν τις αισθήσεις τους μέσα σε λίγα λεπτά.

Εικόνα 17: ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή μετά την πρόκληση της οξείας ισχαιμίας.



1.9. Η ανάλυση των αρρυθμιών

Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά σήματα, που αποθηκεύτηκαν, αναλύθηκαν από δύο ανεξάρτητους εξεταστές κατά τρόπο τυφλό και ακολουθώντας τις οδηγίες του Lambeth Conventions (166). Η ανάλυση των σημάτων έγινε με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού προγράμματος (Data Science International, ΗΠΑ). Ως κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) ορίστηκε η εμφάνιση τεσσάρων ή περισσότερων διαδοχικών πρώιμων παλμών (πρώιμα συμπλέγματα QRS σε σχέση με το κύμα P) (εικόνα 18). Η κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) ορίστηκε ως η εμφάνιση ενός σήματος που αλλάζει από κύκλο σε κύκλο ως προς τη συχνότητα και τη μορφολογία ή ως ένα σήμα στο οποίο τα διάφορα συμπλέγματα QRS δεν ξεχωρίζουν μεταξύ τους (εικόνα 19). Ακόμη και με αυτά τα κριτήρια, είναι συχνά δύσκολο να διακριθεί η VT από τη VF με βεβαιότητα, γιατί είναι δυνατό να μεταπίπτει η μία στην άλλη χωρίς να μπορεί να διακρίνει κανείς



σαφές όριο μεταξύ τους. Για το λόγο αυτό, επιλέξαμε να υπολογίσουμε το άθροισμα των επεισοδίων των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών (VT και VF) σε κάθε πειραματόζωο, κάτι που ορίσαμε ως *επεισόδια κοιλιακής ταχυαρρυθμίας*. Η διάρκεια κάθε επεισοδίου καθορίστηκε με τη βοήθεια της βαθμολογημένης κλίμακας που παρέχει το λογισμικό.

Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν ανά μία ώρα ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε κάθε πειραματόζωο ξεχωριστά ως ο αριθμός επεισοδίων κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών ανά ώρα καταγραφής, ως η μέση διάρκεια των επεισοδίων ανά ώρα και ως η μέση τιμή του αριθμού των επεισοδίων ανά ώρα καταγραφής (διαιρέσαμε τον αριθμό των επεισοδίων με το συνολικό χρόνο επιβίωσης του ζώου, το χρόνο δηλαδή κατά τον οποίο το ζώο είναι σε κίνδυνο να εκδηλώσει αρρυθμίες). Επιπλέον, η ανάλυση των δεδομένων έγινε ξεχωριστά και για κάθε μία από τις δύο αρρυθμιόγόνες περιόδους μετά την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου (φάση I και II).

Στα πλαίσια του δεύτερου σκέλους της μελέτης, χρησιμοποιήσαμε και έναν ακόμη τρόπο ανάλυσης των αρρυθμιών, το «*αρρυθμικό σκορ*». Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ένα σύστημα βαθμονόμησης των αρρυθμιών που λαμβάνουν χώρα σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο (πίνακας 9). Το μέσο αρρυθμικό σκορ υπολογίστηκε για 4 μετα-εμφραγματικές χρονικές περιόδους (0 με 1 ώρα, 1 με 6, 6 με 12 και 12 με 24 ώρες μετά τη πρόκληση της ισχαιμίας). Τα ζώα που κατέληξαν πριν την ολοκλήρωση της περιόδου παρακολούθησης, βαθμολογήθηκαν με 9 για το επόμενο χρονικό διάστημα από την ώρα θανάτου.

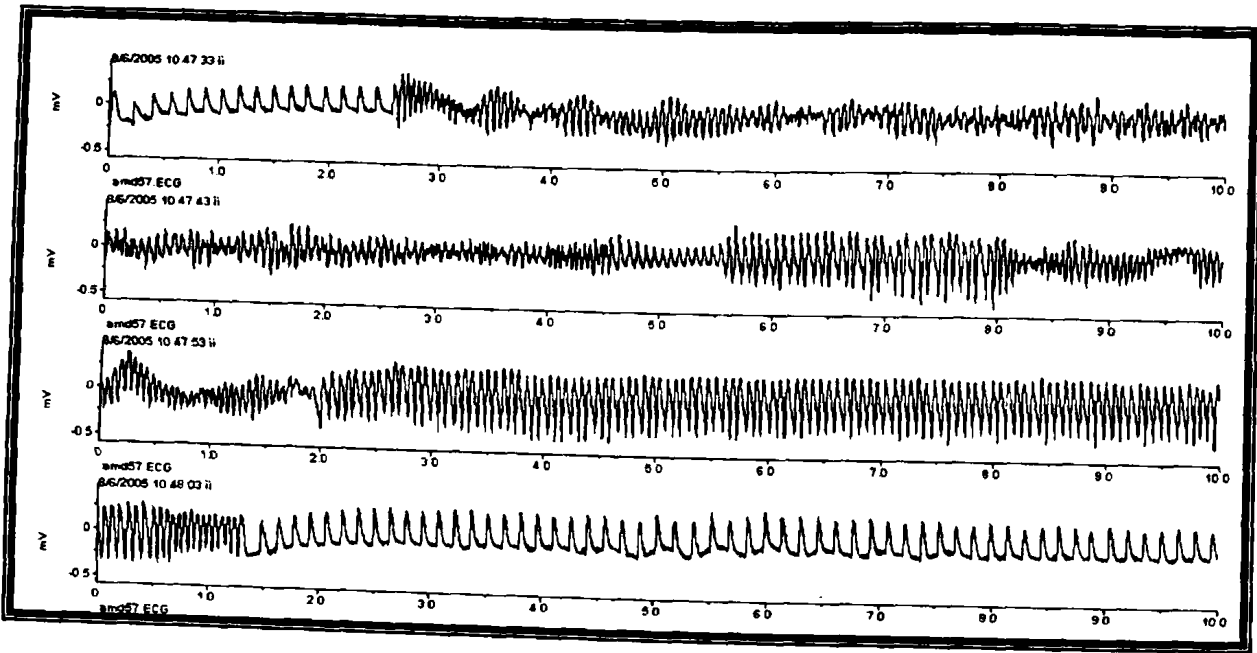
Πίνακας 9: το αρρυθμικό σκορ

Βαθμολογία	Αντιστοιχία
2	Ένα αυτοπεριοριζόμενο επεισόδιο VT ή VF
3	Πάνω από ένα επεισόδια VT ή VF, με συνολική διάρκεια κάτω από 60 sec
4	Πάνω από ένα επεισόδια VT ή VF, με διάρκεια μεταξύ των 60 και των 119 sec
5	Πάνω από ένα επεισόδια VT ή VF, με διάρκεια πάνω από 119 sec
6	Θανατηφόρο επεισόδιο VF που ξεκινά τουλάχιστον 15 λεπτά μετά την πρόκληση της ισχαιμίας
7	Θανατηφόρο επεισόδιο VF που ξεκινά στα 4 με 14 λεπτά μετά την πρόκληση της ισχαιμίας
8	Θανατηφόρο επεισόδιο VF που ξεκινά στα 1 με 3 λεπτά την πρόκληση της ισχαιμίας
9	Θανατηφόρο επεισόδιο VF που στο 1 ^ο λεπτό την πρόκληση της ισχαιμίας

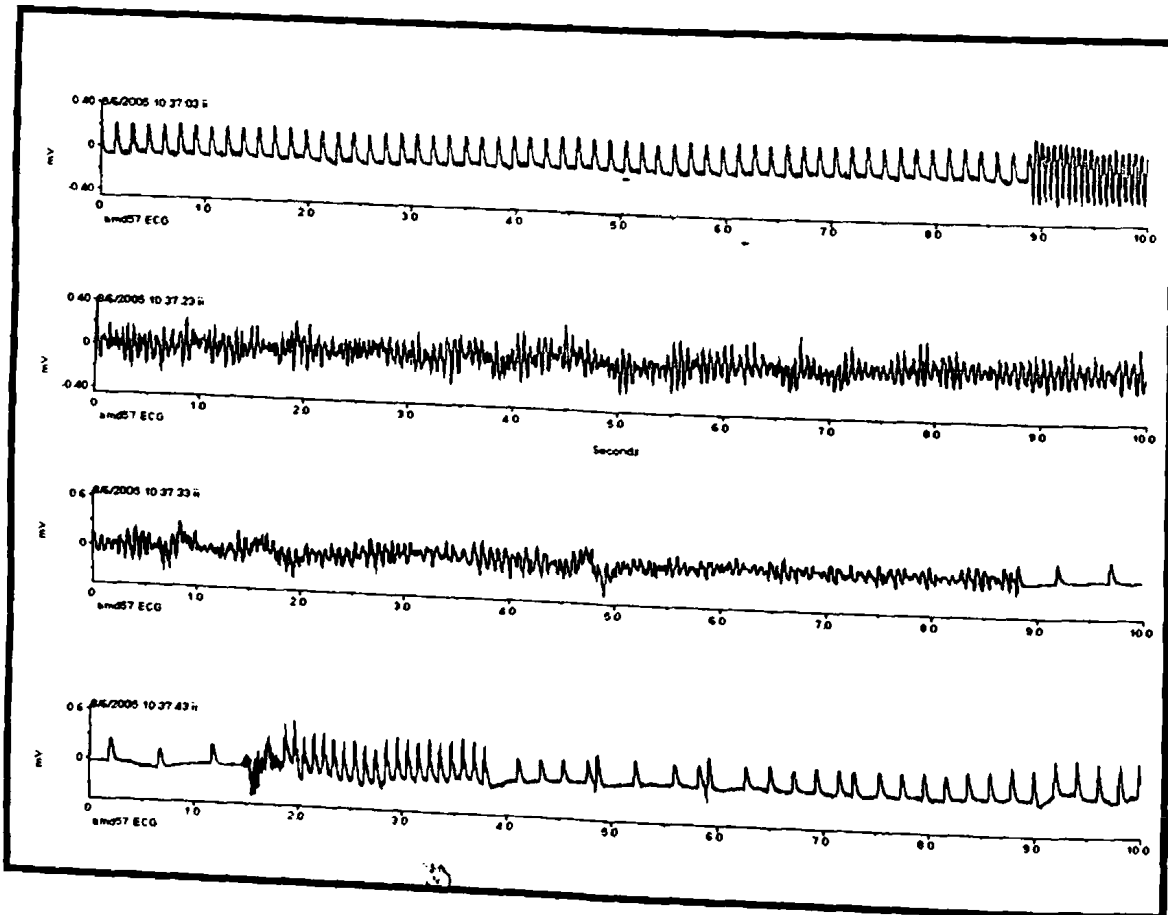
Ένα ακόμη τελικό σημείο της μελέτης μας είναι η παρατηρούμενη θνητότητα σε κάθε ομάδα πειραματόζων. Ο θάνατος που οφείλεται σε εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή που τελικά οδηγεί σε κοιλιακή ασυστολία, ορίστηκε ως ταχυκαρδικός θάνατος. Αντίθετα, στις περιπτώσεις εκείνες όπου καταγράφηκε βραδυκαρδία (< 200 παλμοί ανά λεπτό) με κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό που κατέληξε σε κοιλιακή ασυστολία, ο θάνατος καταχωρήθηκε ως βραδυαρρυθμικός (εικόνα 20).



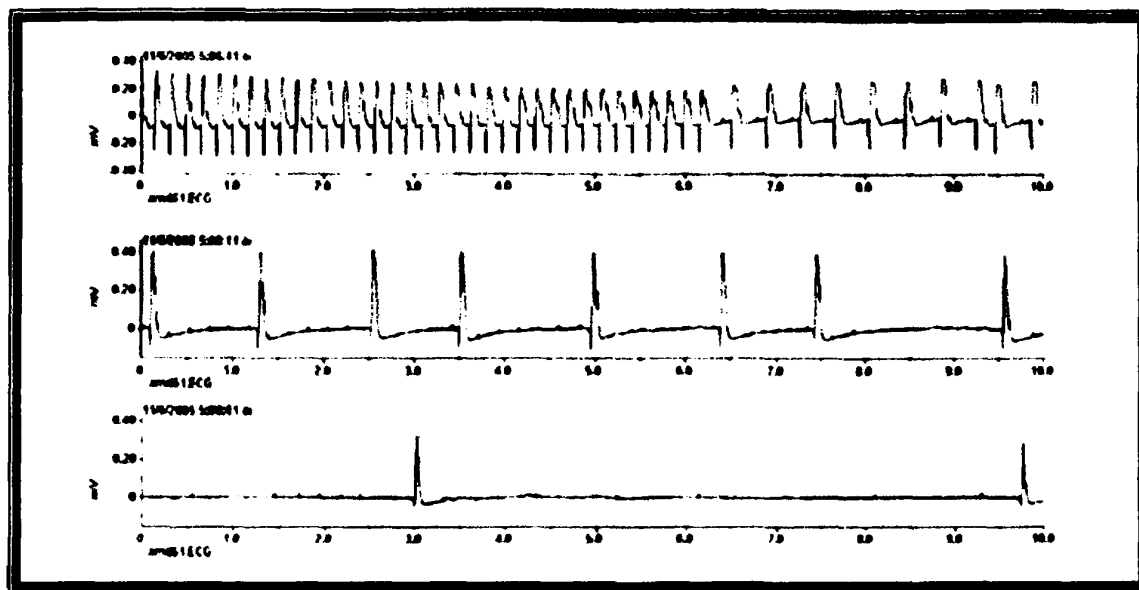
Εικόνα 18: παράδειγμα επεισοδίων πολύμορφης και μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας.



Εικόνα 19: παράδειγμα επεισοδίου κοιλιακής μαρμαρυγής.



Εικόνα 20: παράδειγμα βραδυαρρυθμικού τύπου θανάτου, από ζώο της ομάδας που έλαβε χρονίως αμιωδαρόνη



1.10. Η μέτρηση της καρδιακής συχνότητας

Η μέτρηση της καρδιακής συχνότητας έγινε με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού (Dataquest Acquisition & Analysis System ART 2.2., Data Sciences International). Σε κάθε αποθηκευμένη σειρά δεδομένων εντοπίστηκαν τα επάρματα R και στη συνέχεια τα διαστήματα R-R. Παρέχοντας συγκεκριμένους περιορισμούς, ο αλγόριθμος του προγράμματος απέκλεισε τους παλμούς που δεν προέρχονταν από φλεβοκομβικά ερεθίσματα και υπολογίστηκε η μέση τιμή του διαστήματος R-R για χρονικά βήματα της τάξης των 5 λεπτών. Υπολογισμοί αυτού του είδους έγιναν για κάθε επίμυ στα 5 και στα 30 λεπτά μετά την οξεία ισχαιμία και στη συνέχεια ανά μία ώρα μέχρι το τέλος της καταγραφής.

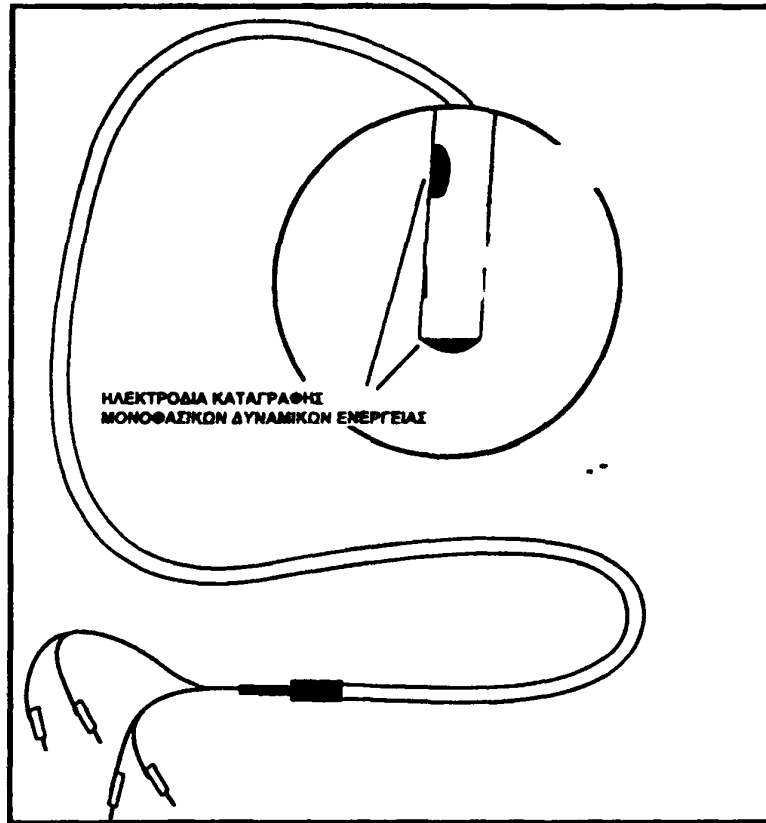
1.11. Μονοφασικά δυναμικά ενέργειας

Τα μονοφασικά δυναμικά ενέργειας είναι εξωκυττάρειες μετρήσεις κυματομορφών, που κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες μπορούν να αναπαραστήσουν τη φάση της επαναπόλωσης των διαμεμβρανικών δυναμικών ενέργειας με υψηλή αξιοπιστία (167). Οι μετρήσεις των διαμεμβρανικών δυναμικών ενέργειας απαιτούν την εμφύτευση ενός μικροηλεκτροδίου στο μυοκαρδιακό κύτταρο και μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο κάτω από *in vitro* συνθήκες. Αντίθετα, η καταγραφή των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας είναι δυνατό να γίνει από την επιφάνεια του ενδοκαρδίου ή του επικαρδίου, συνέπεια αυτού είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί ακόμη και σε κλινικό επίπεδο. Με τον τρόπο αυτό μπορεί κανείς να μελετήσει τα χαρακτηριστικά της κυτταρικής ηλεκτροφυσιολογίας του μυοκαρδίου κάτω από συνθήκες που προσομοιάζουν όσο το δυνατόν τις πραγματικές (168). Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η χρήση των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας έχει βρει εφαρμογή στο χώρο της έρευνας σχετικές με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς γέννησης και συντήρησης των καρδιακών αρρυθμιών .

Η τεχνική του ηλεκτροδίου επαφής, που σήμερα χρησιμοποιείται, αναπτύχθηκε γύρω στο 1980 με 1983 από τους Franz και τους συνεργάτες του (169, 170). Με την τεχνική αυτή η καταγραφή των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας γίνεται με την επαφή ενός μη πολωμένου ηλεκτροδίου στην ενδοκαρδιακή ή στην επικαρδιακή επιφάνεια της καρδιάς (εικόνα 21).



Εικόνα 21: ο καθετήρας για τη μέτρηση των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας που φέρει επιπλέον και ηλεκτρόδια βηματοδότησης. Τα ηλεκτρόδια των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας κατασκευάζονται από AgCl σε μορφή σκόνης που επικάθεται σε ειδικό πολυμερές.



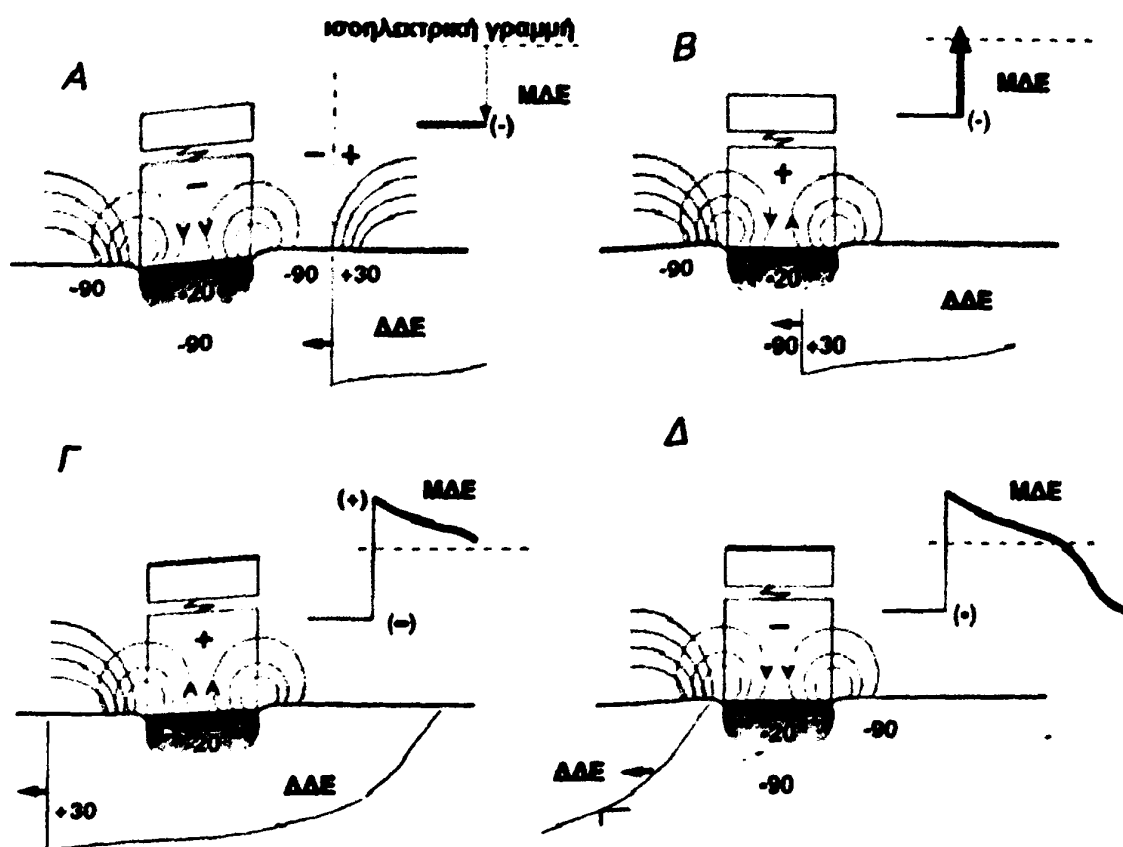
Ο ατραυματικός χαρακτήρας της συγκεκριμένης τεχνικής καταγραφής μονοφασικών δυναμικών ενέργειας, σε αντίθεση με άλλες, επιτρέπει τη λήψη σταθερών μετρήσεων στο πέρας του χρόνου και καθιστά δυνατή την εκτίμηση της δράσης των αντιαρρυθμικών φαρμάκων στην επαναπόλωση του μυοκαρδίου σε κυτταρικό επίπεδο.

Το ηλεκτρόδιο καταγραφής μονοφασικών δυναμικών ενέργειας έχει διάμετρο γύρω στα 1 με 2mm, και συνεπώς έρχεται σε επαφή με παραπάνω από ένα κύτταρα κατά

τη διάρκεια της καταγραφής. Με αφορμή αυτή τη διαπίστωση, έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες σχετικά με την προέλευση του δυναμικού που καταγράφεται με το συγκεκριμένο ηλεκτρόδιο. Η υπόθεση του ηλεκτροδίου επαφής είναι η κυρίαρχη άποψη σχετικά με το μηχανισμό πρόκλησης και καταγραφής των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας (εικόνα 22).

Η πίεση που ασκείται με την εφαρμογή του ηλεκτροδίου στο μυοκάρδιο, εκπολώνει ως ένα βαθμό την ομάδα των κυττάρων που βρίσκονται σε επαφή με αυτό και έτσι απενεργοποιεί τους γρήγορους διαύλους του νατρίου. Με τον τρόπο αυτό, τα συγκεκριμένα κύτταρα δεν είναι πλέον δεκτικά είτε σε εξωτερικά ερεθίσματα είτε στις περιοδικές εκπολώσεις- επαναπολώσεις των γειτονικών μυοκαρδιακών κυττάρων. Με δεδομένο ότι η ηλεκτρική σύζευξη ανάμεσα στα κύτταρα παραμένει άθικτη, η κατάσταση αυτή επιφέρει μια χρονοεξαρτώμενη διαφορά δυναμικού μεταξύ των μερικά εκπολωμένων (ανερέθιστων) και των γειτονικών τους (διεγέρσιμων) κυττάρων. Κατά τη διάρκεια της διαστολής, η συγκεκριμένη διαφορά δυναμικού γεννά ένα ηλεκτρικό ρεύμα με πορεία από τα φυσιολογικά κύτταρα προς αυτά που βρίσκονται σε επαφή με το ηλεκτρόδιο. Το αρνητικό πεδίο που παράγεται με τον τρόπο αυτό, είναι ανάλογο του αριθμού των κυττάρων που βρίσκονται σε γεινίαση. Κατά τη διάρκεια της συστολής, τα φυσιολογικά κύτταρα γύρω από το ηλεκτρόδιο εκπολώνονται και το δυναμικό τους υπερακοντίζεται στα +30mV. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η διαφορά δυναμικού με τα υποκείμενα του ηλεκτροδίου κύτταρα (το δυναμικό των οποίων παραμένει στα -20 mV) να διατηρείται, αλλά να αντιστρέφεται η πολικότητά της. Άρα, τα μονοφασικά δυναμικά ενέργειας που καταγράφονται με τον τρόπο αυτό αντανakλούν επί της ουσίας τις μεταβολές του δυναμικού των παρακείμενων κυττάρων και όχι των κυττάρων που βρίσκονται σε άμεση επαφή με το ηλεκτρόδιο.





Εικόνα 22: σχηματική παρουσίαση της υπόθεσης γένεσης των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας με το ηλεκτρόδιο επαφής:

[Α] Η πίεση της άκρης του ηλεκτροδίου έναντι των μυοκαρδιακών κυττάρων (υποκείμενα κύτταρα) έχει ως αποτέλεσμα τη μόνιμη εκπόλωση του υποκείμενου ιστού, στα -20 mV περίπου. Τα γειτονικά (φυσιολογικά) μυοκαρδιακά κύτταρα εμφανίζουν αρνητική διαφορά δυναμικού μεταξύ έσω και έξω επιφάνειας της τάξης των -90 mV. Στο τέλος της διαστολικής φάσης, αυτή η διαφορά δυναμικού προκαλεί τη μετακίνηση φορτίων στον εξωκυττάριο χώρο με φορά από τα φυσιολογικά κύτταρα προς τα υποκείμενα.

Ένα δυναμικό ενέργειας που εκπολώνει το δυναμικό της μεμβράνης των γειτονικών φυσιολογικών κυττάρων στα $+30$ mV, πλησιάζει την περιοχή επαφής του καθετήρα από τα δεξιά.



[Β] Στην αρχή της συστολή, το δυναμικό ενέργειας που μεταδίδεται από το φυσιολογικό μυοκάρδιο δεν μπορεί να διεγείρει τα υποκείμενα κύτταρα (των οποίων το δυναμικό παραμένει σταθερά στα -20 mV). Στο σημείο επαφής όμως, προκαλείται αντιστροφή της ροής των φορτίων και της πολικότητας του πεδίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το μονοφασικό δυναμικό ενέργειας να υπερακοντίζεται και να διαγράφει έτσι τη φάση 1.

[Γ] Το κύμα εκπόλωσης έχει πλέον περιβάλλει πλήρως της περιοχή της καταγραφής. Καθώς ολοκληρώνεται η επαναπόλωση, οι διαφορές δυναμικού μειώνονται σταδιακά. Το μονοφασικό δυναμικό ενέργειας ακολουθεί την ίδια πορεία και επιστρέφει στην ισοηλεκτρική γραμμή όσο το δυναμικό ενέργειας πλησιάζει το δυναμικό εκπόλωσης των υποκείμενων κυττάρων.

[Δ] Το δυναμικό ενέργειας απομακρύνεται από την περιοχή της μέτρησης. Οι διαφορές δυναμικού επιστρέφουν στην προϋπάρχουσα κατάσταση (διαστολική φάση).

ΜΔΕ= Μονοφασικό Δυναμικό Ενέργειας το οποίο καταγράφεται από τον εξωκυττάριο χώρο, ΔΔΕ= Διαμεμβρανικό Δυναμικό Ενέργειας το οποίο καταγράφεται από τον ενδοκυττάριο χώρο.

Η ακριβής τεχνική λήψης των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας στο εργαστήριό μας έχει περιγραφεί ήδη (171). Σε συντομία, ο καθετήρας λήψης μονοφασικών δυναμικών ενέργειας (μοντέλο 200, EP Technologies, Sunnyvale, CA, USA) τοποθετείται στην επικαρδιακή επιφάνεια του πλάγιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Το σήμα που λαμβάνεται από τις καταγραφές διάρκειας 2 λεπτών, ενισχύεται με τη χρήση ενός προενισχυτή (μοντέλο 300, EP Technologies, Sunnyvale, CA,



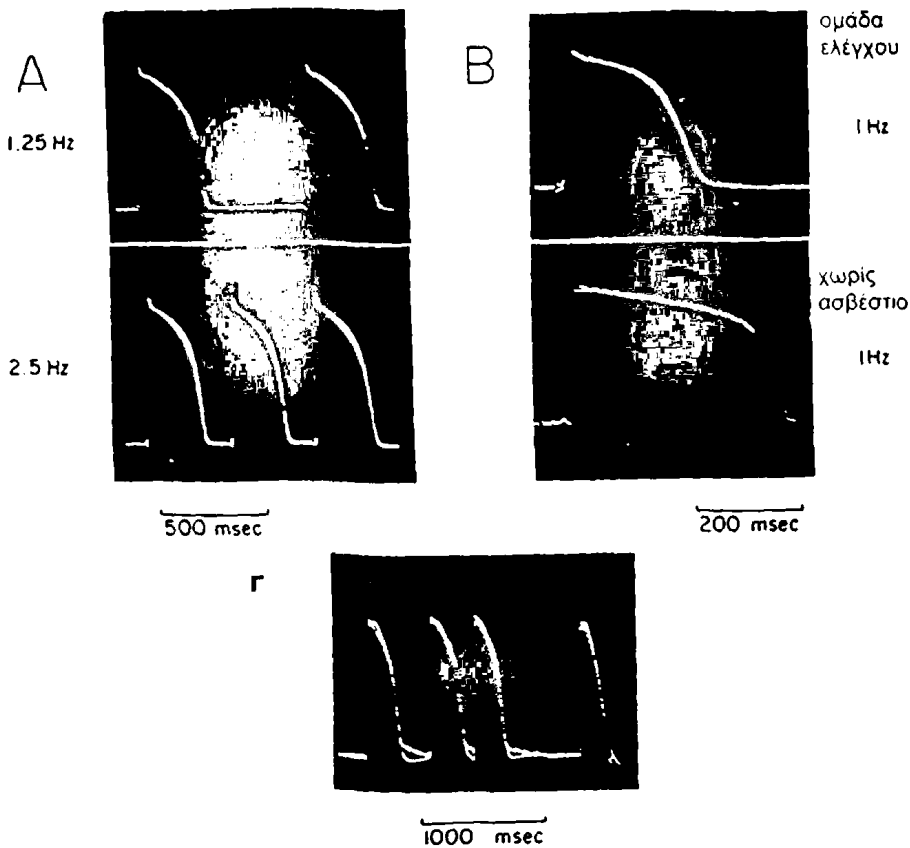
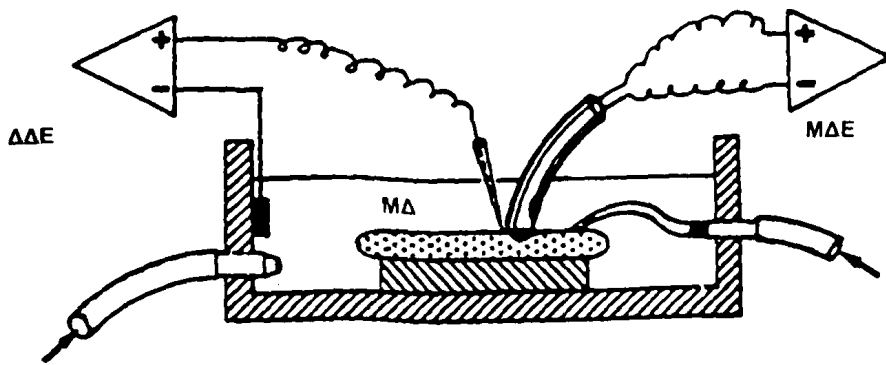
USA) και φιλτράρεται στα 50Hz. Το σήμα τελικά οδηγείται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, ο οποίος διαθέτει μετατροπέα αναλογικού σήματος σε ψηφιακό (BNC 2110, National Instruments Corporation, Dallas, TX, USA). Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για την αποθήκευση και ανάλυση των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων από τους Τσαλικάκη και συνεργάτες (172).

Πενήντα φλεβοκομβικοί παλμοί ανά καταγραφή αναλύθηκαν και η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης ($\delta\Delta E_{90}$) εκτιμήθηκε πριν την επαγωγή της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου και 24 ώρες μετά. Η τυπική απόκλιση του $\delta\Delta E_{90}$ υπολογίστηκε σε κάθε καταγραφή, προκειμένου να εκτιμήσουμε τη μεταβλητότητα της διάρκειας του δυναμικού από παλμό σε παλμό. Η διακύμανση της διάρκειας του δυναμικού από παλμό σε παλμό έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη γένεση ταχυαρρυθμιών (173). Οι εναλλαγές στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας που παρατηρούνται λόγω της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, έχουν αποδοθεί στην ανεπαρκή ηλεκτρική αποκατάσταση του μυοκαρδίου ανάμεσα στις εκπολώσεις (174, 175).

Η σχέση ανάμεσα στα μονοφασικά και τα διαμεμβρανικά δυναμικά ενέργειας

Ο βαθμός στον οποίο τα μονοφασικά δυναμικά ενέργειας αντανakλούν την εκπόλωση και την επαναπόλωση των μυοκαρδιακών κυττάρων αποτέλεσε αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης (176). Αποδείχθηκε λοιπόν ότι, τα μονοφασικά δυναμικά ενέργειας αναπαριστούν με μεγάλη ακρίβεια τη διάρκεια καθώς και τη μορφολογία όλων των φάσεων της επαναπόλωσης των διαμεμβρανικών δυναμικών (165, 177) (εικόνα 23). Βασική προϋπόθεση για να συμβαίνει κάτι τέτοιο, είναι οι καταγραφές των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας να πληρούν κάποια ποιοτικά κριτήρια (πίνακας 10).





Εικόνα 23: σύγκριση μονοφασικών και διαμεμβρανικών δυναμικών ενέργειας που ελήφθησαν ταυτόχρονα από σημεία πολύ κοντά μεταξύ τους σε παρασκεύασμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος από καρδιά κουνελιού. Σε κάθε πεδίο, τα μονοφασικά δυναμικά επιπροβάλλονται στα διαμεμβρανικά, αφού προηγουμένως έχουν γίνει η απαραίτητη προσαρμογή της κλίμακας ως προς το ύψος των δυναμικών.



A. η επίδραση της συχνότητας βηματοδότησης: ο διπλασιασμός της συχνότητας βηματοδότησης προκαλεί τη μείωση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας

B. η επίδραση του ασβεστίου: η απομάκρυνση του ασβεστίου από το διήθημα αυξάνει τη διάρκεια της φάσης 2 του δυναμικού και προσδίδει στην κυματομορφή μια πιο ορθογώνια μορφή.

Γ. η επίδραση της εφαρμογής έκτακτων ερεθισμάτων και η επακόλουθη παύση στη γένεση των δυναμικών. Όλες οι παράμετροι που ελέγχθηκαν είχαν την ίδια επίδραση στη μορφή και τη διάρκεια των καταγραφών τόσο των μονοφασικών όσο και των διαμεμβρανικών δυναμικών ενέργειας.

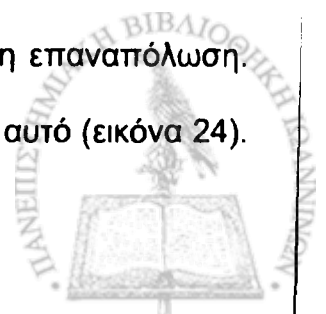
MΔΕ= Μονοφασικό Δυναμικό Ενέργειας το οποίο καταγράφεται από τον εξωκυττάριο χώρο, ΔΔΕ= Διαμεμβρανικό Δυναμικό Ενέργειας το οποίο καταγράφεται από τον ενδοκυττάριο χώρο, MΔ= μεσοκοιλιακό διάφραγμα

Πίνακας 10: Ποιοτικά κριτήρια των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας

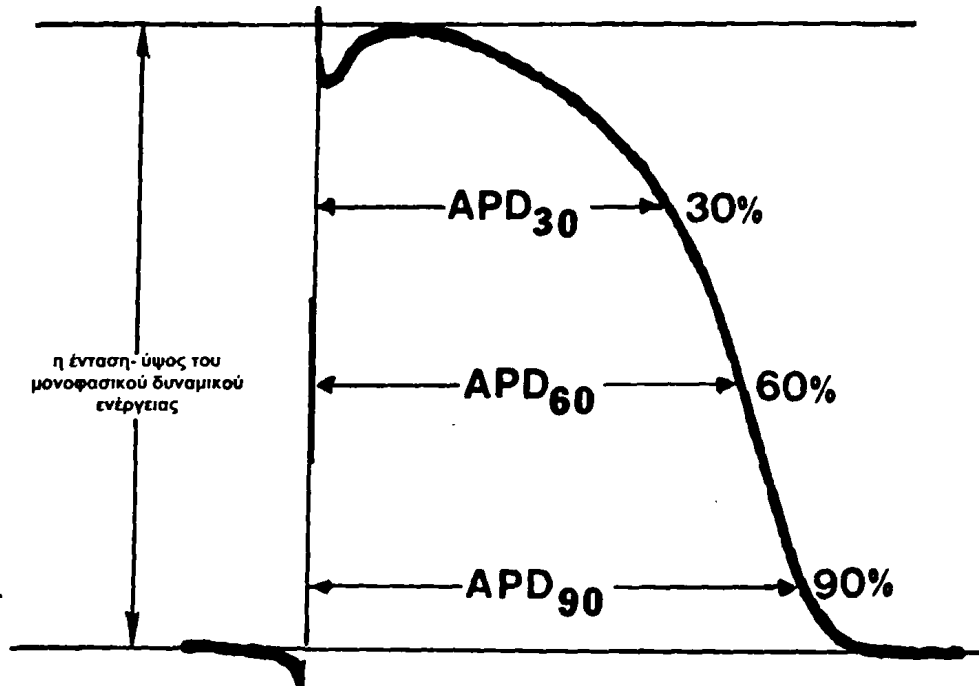
1. το ύψος των δυναμικών να είναι μεγαλύτερο από 10 mV
2. η φάση 0 να είναι γρήγορη (<5msec) και ευδιάκριτη
3. η φάση 2: να διαγράφεται ομαλά και με το κυρτό προς τα πάνω
4. οριζόντια και ομαλή διαστολική ισοηλεκτρική γραμμή
5. παρόμοιες κυματομορφές με ή χωρίς τεχνητή βηματοδότηση

Το
βασι
κό
μέγε
θος
που

επιθυμούμε να εκτιμήσουμε με τη μέτρηση των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας είναι η διάρκειά τους. Επειδή το πέρας της καμπύλης τείνει προς την ισοηλεκτρική γραμμή χωρίς να εμφανίζει σαφές σημείο ένωσης με αυτήν, είναι δύσκολο να προσδιορίσει κανείς τη συνολική διάρκεια του δυναμικού. Για το λόγο αυτό, εκτιμούμε το χρόνο που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί ως ένα βαθμός η επαναπόλωση. Συνήθως χρησιμοποιείται το 90% της επαναπόλωσης για το σκοπό αυτό (εικόνα 24).



Στη δική μας μελέτη, οι μετρήσεις έγιναν υπό άμεση παρατήρηση με σκοπό να πετύχουμε μεγαλύτερη ακρίβεια και όχι με τη βοήθεια κάποιου λογισμικού.



Εικόνα 24: η μέθοδος ανάλυσης του σήματος των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας. Το ύψος του δυναμικού ορίζεται ως η απόσταση από τη διαστολική ισοηλεκτρική γραμμή ως το μέγιστο της φάσης 2 του δυναμικού, και όχι το μέγιστο της ανόδου του δυναμικού στη φάση 0. Η διάρκεια του δυναμικού αντιστοιχεί στην απόσταση ανάμεσα στην κάθετο που διέρχεται από την απότομη άνοδο του δυναμικού ως το επιθυμητό επίπεδο επαναπόλωσης.

1.12. Ευθανασία και μέτρηση του μεγέθους του εμφράγματος

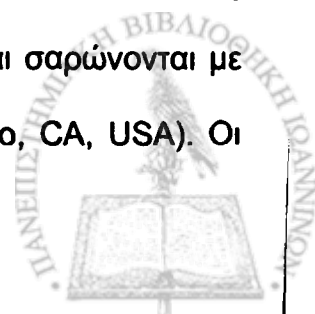
Η μέτρηση του μεγέθους της εμφραγματικής περιοχής στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο έγινε με τη βοήθεια της χρώσης του χλωριούχου τριφενυλτετραζολίου. Η εφαρμογή της μεθόδου είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στη διεθνή βιβλιογραφία. Η μέθοδος στηρίζεται στην ικανότητα των ενζύμων της δεϋδρογενάσης και των



συμπαράγοντων τους να αντιδρούν με τα άλατα τετραζολίου στους ιστούς και να σχηματίζουν μια επιφάνεια ροζ απόχρωσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, το μυοκάρδιο που έχει επιβιώσει μετά την πειραματική πρόκληση της οξείας ισχαιμίας να χρωματίζεται ροζ, ενώ οι νεκρωμένες περιοχές να αναγνωρίζονται ως αποχρωματισμένες (λευκή περιοχή) (εικόνα 25).

Η μέθοδος του χλωριούχου τριφενυλτετραζολίου είναι ικανή να ανιχνεύει την μυοκαρδιακή νέκρωση αφού περάσουν τουλάχιστον 3 ώρες από την έναρξη της ισχαιμίας στους επίμυες. Στη δική μας μελέτη, τα πειραματόζωα υπόκεινται στη διαδικασία αυτή 24 ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας. Πιο συγκεκριμένα, οι επίμυες αναισθητοποιούνται και ο πομπός αφαιρείται από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Με τη βοήθεια ψαλιδιού, γίνεται τομή του διαφράγματος χωρίς να προκληθεί τραυματισμός των οργάνων της θωρακικής κοιλότητας. Ακολούθως, γίνεται αποκλεισμός της αορτής με κυρτή λαβίδα και έγχυση χλωριούχου καλίου στην αριστερή κοιλία της καρδιάς, με σκοπό τη διακοπή της μηχανικής λειτουργίας της καρδιάς στη φάση της διαστολής (178-181).

Από τη καρδιά, που αφαιρείται από το ζώο, απομακρύνεται το περικάρδιο και το μυοκάρδιο των δύο κόλπων και της δεξιάς κοιλίας. Η απομονωμένη αριστερή κοιλία παραμένει στους -20°C για 1 με 2 ώρες και στη συνέχεια τεμαχίζεται σε 4 με 5 παράλληλες φέτες. Τα τεμάχια αυτά εμβαπτίζονται σε διάλυμα χλωριούχου τριφενυλτετραζολίου 1% για 15 με 20 λεπτά στους 37°C . Αμέσως μετά οι φέτες τοποθετούνται σε διάλυμα φορμόλης 10% για άλλα 20 λεπτά περίπου, προκειμένου να μονιμοποιηθεί η χρώση και να επιτύχουμε πιο έντονη αντίθεση. Μετά την αποξήρανση του ιστού, οι φέτες τοποθετούνται ανάμεσα σε δύο αντικειμενοφόρες πλάκες, με σταθερή απόσταση μεταξύ του της τάξης των 2mm, και σαρώνονται με υψηλή ανάλυση (Scanjet 4750c/5500c, Hewlett- Packard, Palo Alto, CA, USA). Οι



εικόνες που λαμβάνονται αποθηκεύονται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή (εικόνα 23). Από τις εικόνες αυτές και με τη βοήθεια ειδικού προγράμματος (Image Tool, University of Texas, USA), υπολογίζονται οι επιφάνειες της εμφραγματικής και μη περιοχής. Το κλάσμα της εμφραγματικής περιοχής ως προς ολόκληρη την επιφάνεια κάθε φέτας πολλαπλασιάζεται με το βάρος της φέτας, με σκοπό να υπολογίσουμε την εμφραγματική μάζα. Το άθροισμα της εμφραγματικής μάζας σε κάθε φέτα διαιρείται με τη συνολική μάζα της αριστερής κοιλιάς, και έτσι υπολογίζουμε το μέγεθος του εμφράγματος .

Εικόνα 25: παράδειγμα παρα-σκευάσματος καρδιάς επίμυος μετά από χρώση με χλωριούχο τριφενυλτετραζόλιο. Προσέξτε την κόκκινη χρώση της υγιούς και της ισχαιμικής περιοχής και την αποχρωματισμένη περιοχή που αντιστοιχεί σε νεκρωμένο μυοκάρδιο.



1.13. Η μέτρηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα.

Σε κάθε πειραματόζωο έγινε λήψη αίματος από την σφαγίτιδα φλέβα, 24 ώρες μετά την πρόκληση του εμφράγματος. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και το υπερκείμενο πλάσμα αποθηκεύτηκε στους -20°C για να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών, των αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων και των επιπέδων των κατεχολαμινών. Οι συγκεκριμένες μετρήσεις έγιναν με τη μέθοδο του

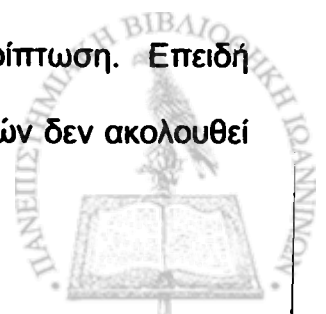


ραδιοανοσοπροσδιορισμού. Ο ραδιοανοσοπροσδιορισμός είναι μια αναλυτική μέθοδος υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, η οποία χρησιμοποιεί τον ανταγωνισμό μεταξύ ραδιοσημασμένων και μη ουσιών σε μια αντίδραση αντιγόνου -αντισώματος για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης μιας ουσίας.

Τα επίπεδα της θυροξίνης (T4), της τριιωδοθυρονίνης (T3), της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης μετρήθηκαν με το πακέτο υλικών που προμηθευτήκαμε από τη BioSource Europe S.A., Nivelles, Belgium. Ενώ τα επίπεδα των αντισωμάτων κατά της θυρεοσφαιρίνης (Anti-Tgn) και κατά της θυρεοειδικής περοξειδάσης (Anti-TPO) μετρήθηκαν με το πακέτο υλικών που προμηθευτήκαμε από τη BRAHMS Aktiengesellschaft, Henningsdorf, Germany.

1.14 Στατιστική ανάλυση

Όλες οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή \pm τυπικό σφάλμα. Η σύγκριση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα στα ζώα των διάφορων ομάδων και στα ζώα της ομάδας της αμιωδαρόνης με διαφορές στο σωματικό βάρος μετά τη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου έγινε με το Student's t-test. Οι συνεχείς μεταβλητές ανάμεσα στις διάφορες ομάδες συγκρίθηκαν μέσω μονόδρομης ανάλυσης του βαθμού διαφοροποίησης μιας μέτρησης με ανάλυση ποικιλότητας (one-way analysis of variance), ακολουθούμενη από Tukey's test για πολλαπλές συγκρίσεις στο πρώτο μέρος της μελέτης και με χρήση πολυπλευρικού ελέγχου κατά Duncan. Προκειμένου να εκτιμηθούν οι συνεχείς μεταβλητές συν το χρόνο, η εκτίμηση έγινε με ανάλυση ποικιλότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και τα στοιχεία συνοδεύονται από τις τιμές του F, του p και τους βαθμούς ελευθερίας ανά περίπτωση. Επειδή διαπιστώσαμε ότι, η επίπτωση των επεισοδίων κοιλιακών αρρυθμιών δεν ακολουθεί



κανονική κατανομή, χρησιμοποιήσαμε το Kruskal–Wallis για τη σύγκριση ανάμεσα στις ομάδες. Η ίδια μεθοδολογία ακολουθήθηκε και όσον αφορά τη θνητότητα ανάμεσα στις ομάδες. Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ήταν σημαντικές, η στατιστική ανάλυση έγινε με chi square test όσον αφορά το πρώτο μέρος της μελέτης και μέσω του μη-παραμετρικού ελέγχου U κατά Mann-Whitney στο δεύτερο. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0.05.



III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

α. Πρώτο μέρος

Μελετήθηκαν συνολικά 60 θηλυκοί Wistar επίμυες μέσου βάρους $213 \pm 2g$. Δύο από τα ζώα πέθαναν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της εμφύτευσης του μορφομετατροπέα, ενώ τρία πέθαναν κατά τη διάρκεια της σύγκλισης του ράμματος για την πρόκληση της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τελικά, 55 συνολικά ζώα συμμετείχαν στο πρώτο μέρος της μελέτης μας, από τα οποία τα 18 ($\Sigma B 218 \pm 3g$) έλαβαν διαλύτη, τα 20 ($\Sigma B 214 \pm 6g$) έλαβαν αμιωδαρόνη και 17 ($\Sigma B 205 \pm 4g$) δρονεδαρόνη. Μετά από 14 ημέρες θεραπείας, το σωματικό βάρος αυξήθηκε κατά $10.0 \pm 3.6g$ στην ομάδα ελέγχου, κατά $1.3 \pm 2.8g$ στην ομάδα της αμιωδαρόνης και κατά $11.4 \pm 5.7g$ στην ομάδα που έλαβε δρονεδαρόνη. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες των ζώων ($F=2.31$, βαθμοί ελευθερίας =2, $P=0.11$). Η μικρότερη κατά μέσο όρο αύξηση του σωματικού βάρους στην ομάδα της αμιωδαρόνης (χωρίς να είναι σημαντική), οφείλεται στην απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε σε τρία από τα ζώα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμιωδαρόνη για 14 ημέρες.

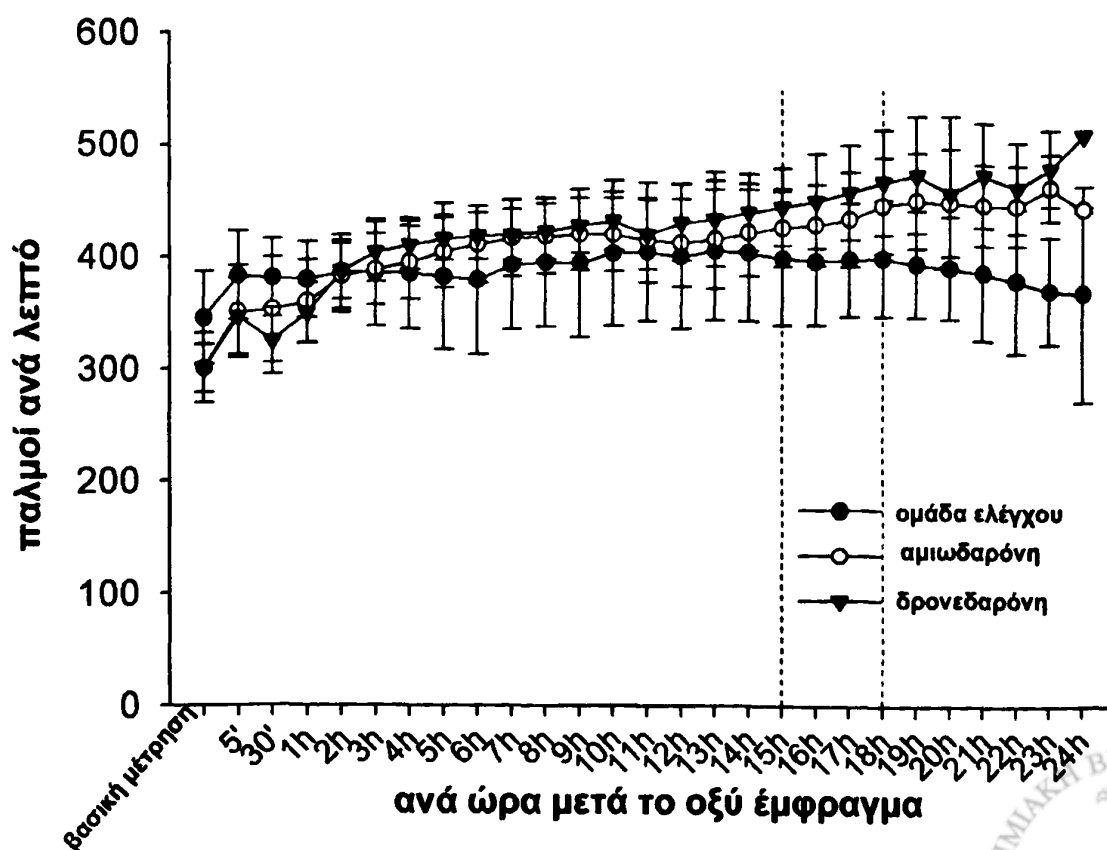
- Η καρδιακή συχνότητα

Η συχνότητα της καρδιακής λειτουργίας πριν την πρόκληση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου (βασική μέτρηση) διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις τρεις ομάδες ($F=11.6$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P<0.001$). Η καρδιακή συχνότητα στα ζώα της ομάδας ελέγχου ήταν υψηλότερη (345 ± 9 παλμοί ανά λεπτό), σε σχέση με την ομάδα της αμιωδαρόνης (300 ± 6 παλμοί ανά λεπτό, $P<0.001$) ή της δρονεδαρόνης (300 ± 5 παλμοί ανά λεπτό, $P<0.001$). Στατιστικά σημαντική διαφορά στην καρδιακή



συχνότητα ανάμεσα στις ομάδες των πειραματόζων διαπιστώθηκε μετά τις 15 πρώτες ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας ($F=43.03$, βαθμοί ελευθερίας=17, $P<0.0001$), χωρίς να παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στις ομάδες μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή ($F=0.17$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.84$). Καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου καταγραφής, τα ζώα στην ομάδα της δρονεδαρόνης είχαν σημαντικά υψηλότερους παλμούς ανά λεπτό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($P<0.030$). Το ίδιο ισχύει και για τη ομάδα της αμιωδαρόνης για το διάστημα από την 18^η ώρα μέχρι το τέλος της περιόδου καταγραφής ($P<0.035$). Δεν διαπιστώθηκαν αξιόλογες διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες που έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή. (εικόνα 26)

Εικόνα 26: η καρδιακή συχνότητα ανά ομάδα ανά ώρα - -



- Το μέγεθος του εμφράγματος

Το μέσο μέγεθος της εμφραγθείσας περιοχής ήταν $38.3 \pm 1.4\%$ στην ομάδα ελέγχου, $37.8 \pm 1.1\%$ στην ομάδα της αμιωδαρόνης και $39.9 \pm 1.8\%$ στην ομάδα της δρονεδαρόνης, χωρίς να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ($F=0.48$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.62$).

- Οι κοιλιακές ταχυαρρυθμίες

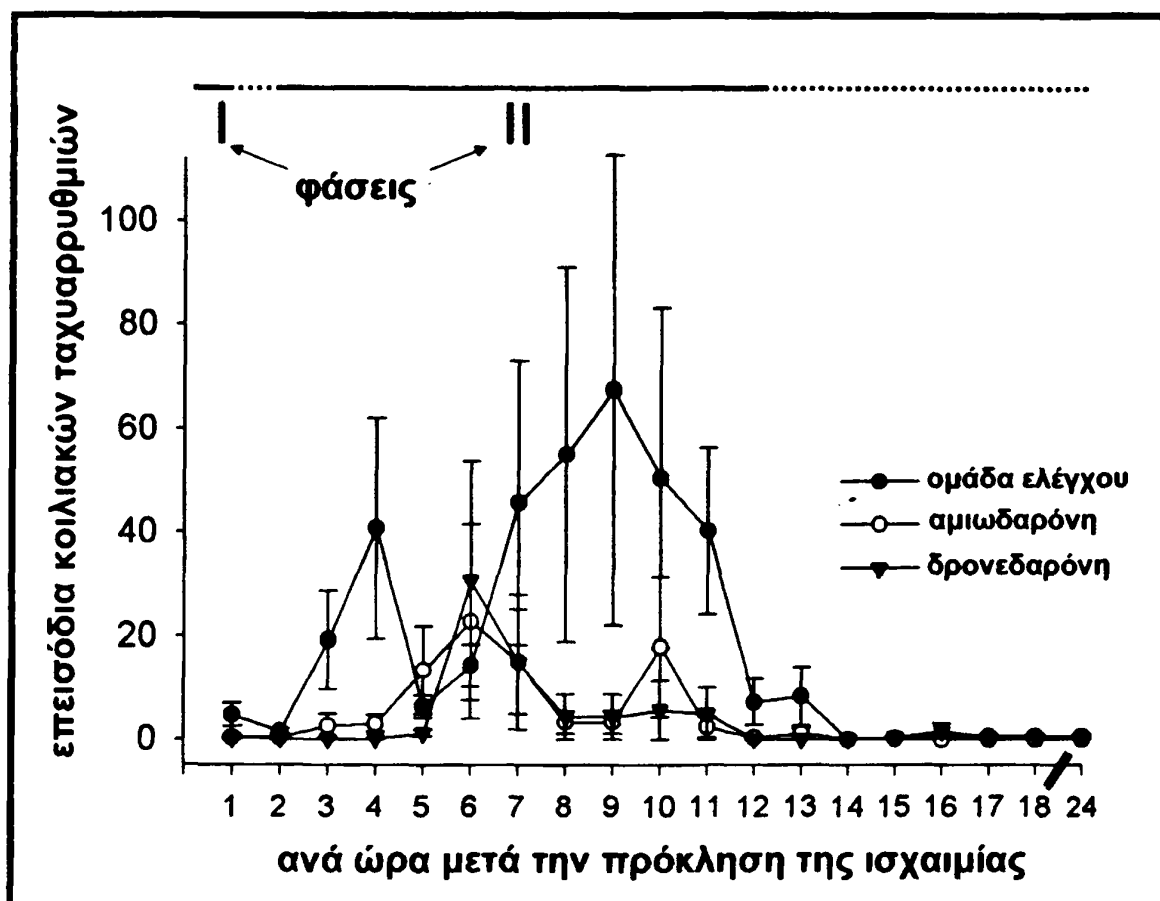
Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις ομάδες των πειραματόζωων ($H=11.88$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.0026$), λόγω των σημαντικά λιγότερων επεισοδίων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών στην ομάδα της αμιωδαρόνης (4.0 ± 2.0 επεισόδια ανά ώρα, $P=0.022$) και της δρονεδαρόνης (3.6 ± 2.4 επεισόδια ανά ώρα, $P=0.023$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (16.2 ± 4.5 επεισόδια ανά ώρα). Παρόλα αυτά, η μέση διάρκεια των επεισοδίων δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες ($6.9 \pm 1.7s$ στην ομάδα ελέγχου, $4.7 \pm 1.1s$ στην ομάδα της αμιωδαρόνης και $12.4 \pm 8.6s$ στην ομάδα της δρονεδαρόνης, $H=0.51$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.77$).

Η παρατηρούμενη μείωση του μέσου αριθμού των επεισοδίων κοιλιακής ταχυαρρυθμίας ανά ώρα καταγραφής ήταν έκδηλη και στις δύο αρρυθμιογόνες φάσεις μετά την πρόκληση της ισχαιμίας (φάση I και II). Κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης, στην ομάδα ελέγχου καταγράφηκαν 4.7 ± 2.2 επεισόδια, 0.4 ± 0.4 επεισόδια στην ομάδα της αμιωδαρόνης και 0.1 ± 0.1 στην ομάδα της δρονεδαρόνης. Ο αριθμός επεισοδίων κοιλιακής ταχυαρρυθμίας ανά ώρα καταγραφής στα ζώα που έλαβαν αγωγή σε σχέση με αυτά που τους χορηγήθηκε απλά ο διαλύτης, ήταν σημαντικά μικρότερος ($H=9.81$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.0074$). Το ίδιο διαπιστώσαμε ότι ισχύει και για τη φάση II ($H=6.52$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.038$). Σε αυτό το διάστημα η ομάδα ελέγχου εκδήλωσε 278.0 ± 117.6 επεισόδια, 86.1 ± 45.4 επεισόδια η



ομάδα της αμιωδαρόνης και 62.1 ± 50.5 η ομάδα της δρονεδαρόνης. Η εικόνα 27 παρουσιάζει την ωριαία κατανομή των επεισοδίων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών κατά τη διάρκεια και των δύο επίμαχων φάσεων.

Εικόνα 27: η ωριαία κατανομή των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών



- Τα μονοφασικά δυναμικά ενέργειας

Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας της αριστερής κοιλίας στο 90% της επαναπόλωσης (εικόνα 28), πριν την πρόκληση του εμφράγματος και 24 ώρες μετά, διέφερε σημαντικά στην ομάδα ελέγχου ($F=25.62$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P<0.0001$). Αυτό οφείλεται στην παρατηρούμενη αύξηση της διάρκειας του δυναμικού 24 ώρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στην ομάδα ελέγχου ($P<0.001$), σε σχέση με



πριν την πρόκληση της ισχαιμίας. Αντίστοιχα ευρήματα δεν είχαμε στις ομάδες που έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή (πίνακας 11). Η ίδια αυξητική τάση παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου και όσον αφορά τη διακύμανση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας της αριστερής κοιλίας ($F=7.46$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.0035$). Συγκεκριμένα, διαπιστώσαμε την αύξηση αυτής της παραμέτρου 24 ώρες μετά το εμφραγμα του μυοκαρδίου στα ζώα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο σε σχέση με τις τιμές προ του εμφράγματος ($P=0.0030$). Κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε στα ζώα που έλαβαν το φάρμακο.

Πίνακας 11: αναλυτική παρουσίαση των δεδομένων που προέκυψαν από την επεξεργασία και εκτίμηση των καταγραφών των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας

	Ομάδα ελέγχου	Αμιωδαρόνη	Δρονεδαρόνη
δ.ΔΕ90 † βασική μέτρηση (ms)	93.1±4.7	88.2±2.4	87.5±2.5
δ.ΔΕ90 # στις 24 ώρες (ms)	120.2±5.2*	85.4±2.1	88.5±3.0
Διακύμανση της δ.ΔΕ90 † βασική μέτρηση (ms)	4.14±0.45	3.30±0.21	3.14±0.26
Διακύμανση της δ.ΔΕ90 † στις 24 ώρες (ms)	11.85±2.92*	2.70±0.21	3.28±0.28

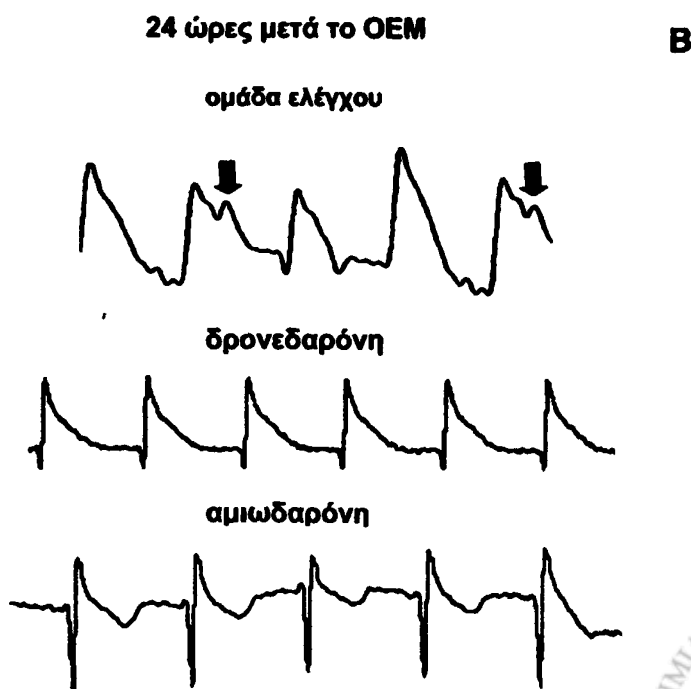
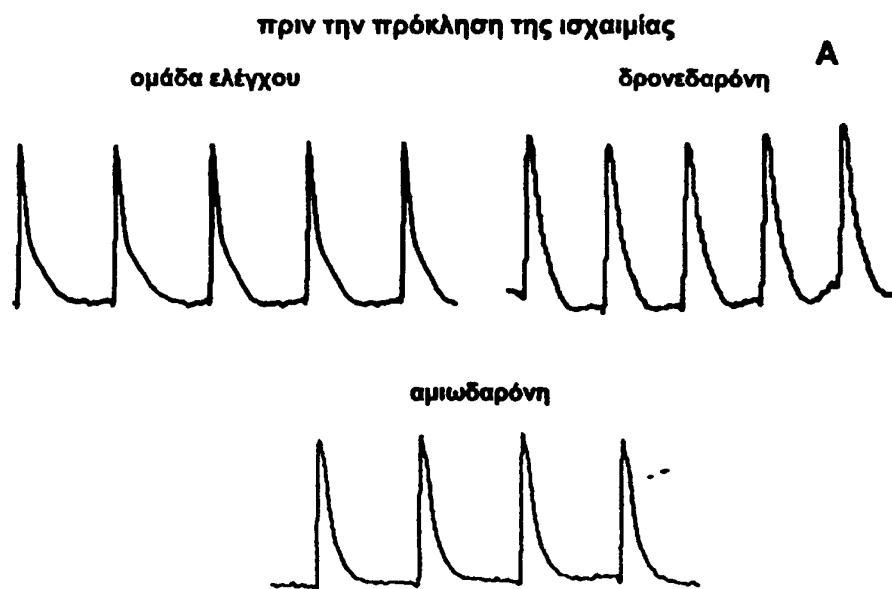
* $p<0.01$ σε σχέση με τις μετρήσεις προ της πρόκλησης της ισχαιμίας,

αντιστοιχεί στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας της αριστερής κοιλίας στο 90% της επαναπόλωσης,

† εκφράζεται ως η τυπική απόκλιση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης σε 50 φλεβοκομβικούς παλμούς ανά καταγραφή.



Εικόνα 28: ενδεικτικά παραδείγματα καταγραφών μονοφασικών δυναμικών από την επικαρδιακή επιφάνεια της αριστερής κοιλίας επίμυων, πριν την πρόκληση της ισχαιμίας (A) και 24 ώρες μετά (B). Σημειώνεται η αυξημένη διάρκεια των δυναμικών και η αυξημένη διακύμανση αυτής στην ομάδα ελέγχου. Τα βέλη αντιστοιχούν σε όψιμες μετεκπολώσεις.



- Θυρεοειδικές ορμόνες και αντιθυρεοειδικά αντισώματα

Καμία διαφορά δεν βρέθηκε ανάμεσα στις τρεις ομάδες ως προς τα επίπεδα της τριωδοθυρονίνης ($F=0.19$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.82$), της θυροξίνης ($F=0.59$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.55$) ή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης ($F=0.77$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.46$) 24 ώρες μετά τη σύγκλιση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Επιπλέον, δεν είχαμε ενδείξεις εμφάνισης θυρεοειδίτιδας σε καμία από τις τρεις ομάδες, όπως δείχνουν τα παρόμοια επίπεδα αντισωμάτων κατά θυρεοσφαιρίνης ($F=0.88$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.42$) και κατά θυρεοειδικής περοξειδάσης ($F=0.93$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.40$) (πίνακας 12). Παρ' όλα αυτά, διαπιστώσαμε σημαντικά αυξημένο ($P=0.051$) λόγο θυροξίνης προς τριωδοθυρονίνη στους τρεις επίμυες που παρουσίασαν απώλεια βάρους (33.48 ± 2.38) κατά τη διάρκεια της χορήγησης της αμιωδαρόνης, σε σχέση με τα υπόλοιπα ζώα της ίδιας ομάδας (26.99 ± 1.44).

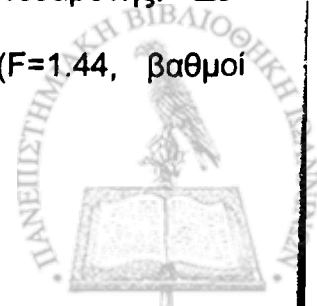


Πίνακας 12: τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και των θυρεοειδικών αντισωμάτων στο πλάσμα εικοσι- τέσσερις ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας.

	Ομάδα ελέγχου	Αμιωδαρόνη	δρονεδαρόνη
τριωδοθυρονίνη (nmols/l)	3.11±0.90	3.20±1.18	3.41±0.68
Θυροξίνη (nmols/l)	99.50±16.50	91.42±20.07	94.64±16.15
Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (μIU/ml)	0.41±0.12	0.47±0.12	0.46±0.11
αντισώματα κατά θυρεοσφαιρίνης (μIU/ml)	62.33±8.46	57.18±11.92	57.84±5.80
Αντισώματα κατά θυρεοειδικής περοξειδάσης (μIU/ml)	0.00±0.00	0.03±0.10	0.00±0.00

- Επίπεδα κατεχολαμινών στο αίμα

Τα επίπεδα αδρενελίνης 24 ώρες μετά την πειραματική πρόκληση ισχαιμίας στους επίμυες ήταν $5.81 \pm 0.72 \mu\text{g/l}$ στην ομάδα ελέγχου, $7.38 \pm 2.05 \mu\text{g/l}$ στην ομάδα της αμιωδαρόνης και $11.16 \pm 4.16 \mu\text{g/l}$ στην ομάδα της δρονεδαρόνης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ($F=1.44$, βαθμοί



ελευθερίας= 2, $P=0.25$). Αντίθετα, τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις ομάδες ($F=7.83$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.0022$), και αυτό λόγω των σημαντικά χαμηλότερων ($P=0.0017$) επιπέδων νοραδρενελίνης στην ομάδα της αμιωδαρόνης ($23.13 \pm 8.80 \mu\text{g/l}$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($74.60 \pm 2.30 \mu\text{g/l}$). Στην ομάδα της δρονεδαρόνης, τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης ($59.55 \pm 19.43 \mu\text{g/l}$) ήταν παρόμοια ($P=0.54$) με αυτά της ομάδας ελέγχου.

- Θνητότητα

Καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου των 24 ωρών παρακολούθησης, η συνολική θνητότητα ήταν 38,8% (7/18 επίμυες) στην ομάδα ελέγχου, 30% (6/20 επίμυες) στην ομάδα της αμιωδαρόνης και 58,8% (10/17 επίμυες) στην ομάδα της δρονεδαρόνης. Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες ($H=3.17$, βαθμοί ελευθερίας=2, $P=0.20$). Εντούτοις, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν όσον αφορά τον τρόπο θανάτου.

- Θάνατοι λόγω επεισοδίων ταχυαρρυθμίας

Στην ομάδα της αμιωδαρόνης, κανένα ζώο δεν πέθανε λόγω κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Η θνητότητα λόγω ταχυαρρυθμιών στην ομάδα της αμιωδαρόνης είναι σημαντικά μικρότερη ($P=0.017$) σε σχέση με αυτή στην ομάδα ελέγχου (6 επίμυες συνολικά πέθαναν, πράγμα που αντιστοιχεί σε ποσοστό 33,3%, οι 2 κατά τη διάρκεια της φάσης I και 4 κατά τη διάρκεια της φάσης II). Στην ομάδα της δρονεδαρόνης, 2 επίμυες (11.7%) πέθαναν από ταχυαρρυθμικό θάνατο (και οι δύο κατά τη διάρκεια της φάσης II), πράγμα που δεν διέφερε σημαντικά από την ομάδα ελέγχου ($P=0.26$).



- Θάνατοι λόγω επεισοδίων βραδυαρρυθμίας

Αυξημένα ποσοστά θνητότητας λόγω βραδυαρρυθμίας διαπιστώθηκαν και στις δύο ομάδες των ζώων που έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η παρατηρούμενη αύξηση υπήρξε στατιστικά σημαντική μόνο όσον αφορά την ομάδα της δρονεδαρόνης. Όλοι οι βραδυαρρυθμικοί θάνατοι συνέβησαν κατά τη διάρκεια της φάσης II. Συγκεκριμένα, ένας θάνατος παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου (κάτι που αντιστοιχεί σε ποσοστό 5.5%, στις 5.5 ώρες μετά την πρόκληση του εμφράγματος) και 6 θάνατοι καταγράφηκαν στην ομάδα της αμιωδαρόνης (30.0%, στις 17.9 ± 1.1 ώρες). Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η επίπτωση των βραδυαρρυθμικών θανάτων ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της δρονεδαρόνης ($P=0.015$). Πιο αναλυτικά, 8 ζώα πέθαναν από βραδυαρρυθμικά αίτια στην ομάδα της δρονεδαρόνης, δηλαδή σε ένα ποσοστό 47.0%, στις 12.5 ± 1.2 ώρες από την έναρξη της καταγραφής. Αυτό σημαίνει ότι οι βραδυαρρυθμικοί θάνατοι στην ομάδα της δρονεδαρόνη συνέβησαν νωρίτερα χρονικά ($P=0.0079$) σε σχέση με την ομάδα της αμιωδαρόνης.



B. Δεύτερο μέρος

Σαράντα οκτώ θηλυκοί επίμυες του γένους Wistar, που ζύγιζαν $219 \pm 2g$, αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης. Από αυτούς, οι 26 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν χρόνια θεραπεία, και έλαβαν είτε αμιωδαρόνη ($n=13$) είτε το διαλύτη ($n=13$). Την ομάδα των ζώων που υποβλήθηκε στο οξύ θεραπευτικό σχήμα, αποτέλεσαν 22 επίμυες που έλαβαν μια εφάπαξ από του στόματος δόση αμιωδαρόνης ($n=11$) ή διαλύτη ($n=11$). Κάποιο θάνατοι παρατηρήθηκαν λόγω αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης του μορφομετατροπέα ($n=1$) και κατά τη διάρκεια την πρόκλησης της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου ($n=1$). Κατά συνέπεια, τον τελικό πληθυσμός της μελέτης αποτέλεσαν 46 ζώα, εκ των οποίων οι 13 επίμυες ($225 \pm 2g$) έλαβαν χρονίως αμιωδαρόνη, οι 12 επίμυες ($220 \pm 3g$) έλαβαν χρονίως το διαλύτη, οι 10 επίμυες ($214 \pm 3g$) έλαβαν μια εφάπαξ δόση αμιωδαρόνης και τέλος σε 11 επίμυες ($217 \pm 5g$) χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση διαλύτη. Πέντε επιπλέον επίμυες ($229 \pm 2g$) υποβλήθηκαν στην πειραματική διαδικασία, χωρίς όμως να προκληθεί τελικά ισχαιμία το μυοκαρδίου (εικονική επέμβαση). Αυτό το μέγεθος του δείγματος έχει την ισχύ (90%) να ανιχνεύσει μια μείωση της τάξης του 50% του αριθμού επεισοδίων κακοηθών κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (VT +VF).

Όπως ήταν αναμενόμενο, η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου που έλαβαν οξεία ή χρόνια θεραπεία δεν αποκάλυψε καμία διαφορά μεταξύ τους ως προς οποιαδήποτε μεταβλητή. Επομένως, τα στοιχεία που παρατίθενται παρακάτω αναφέρονται στα αποτελέσματα από τις δύο ομάδες ζώων που έλαβαν το φάρμακο και από τη μια ενιαία ομάδα ελέγχου.

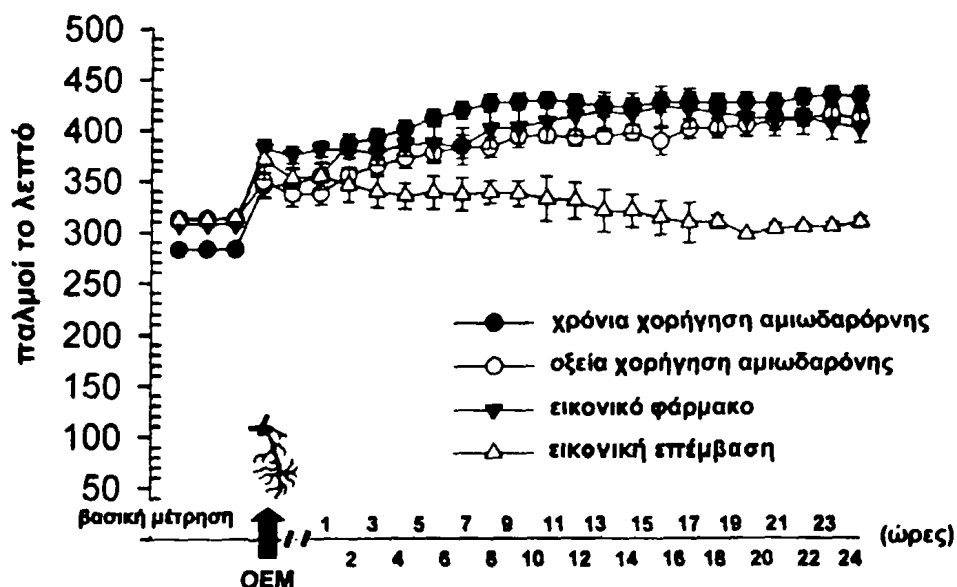


- Καρδιακή συχνότητα

Στατιστικά σημαντική διαφορά ($F=22.0$, $p<0.0001$) παρατηρήθηκε ανάμεσα στις ομάδες, όσον αφορά την καρδιακή συχνότητα πριν την πρόκληση της ισχαιμίας (βασική μέτρηση). Η διαφορά αυτή οφείλεται στις σημαντικά μικρότερες τιμές της καρδιακής συχνότητας που παρατηρήθηκαν στην ομάδα που έλαβε χρονίως αμιωδαρόνη ($p<0.0001$). Η καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε σημαντικά ($F=5.2$, $p<0.0001$) μετά την πρόκληση του εμφράγματος σε όλες τις ομάδες των ζώων. Αντίστοιχη αύξηση παρατηρήθηκε και στην ομάδα των ζώων που υποβλήθηκαν σε εικονική επέμβαση ($F=3.5$, $p<0.0001$), κάτι που αποδίδεται στο χειρουργικό κομμάτι του πειράματος. Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ομάδες του πειράματος, στα ζώα της ομάδας που υποβλήθηκαν σε εικονική επέμβαση, η καρδιακή συχνότητα επανήλθε στις τιμές πριν την επαγωγή του εμφράγματος μετά από 2 ώρες. Τέλος, η ομάδα της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης παρουσίασε μια τάση για πιο αυξημένες τιμές καρδιακής συχνότητας, χωρίς όμως να διαφέρει σημαντικά από τις άλλες ομάδες (εικόνα 29).



Εικόνα 29: Η συχνότητα της καρδιακής λειτουργίας ανά ομάδα ανά ώρα



- Το μέγεθος του εμφράγματος

Το μέσο μέγεθος της εμφραγθείσας περιοχής ήταν $42.1 \pm 2.0\%$ στην ομάδα της χρονίως χορηγούμενης αμιωδαρόνης, $45.7 \pm 1.2\%$ στην ομάδα που έλαβε οξείως αμιωδαρόνη και $42.4 \pm 1.6\%$ στην ομάδα ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες ($F=1.2$, $p=0.30$).

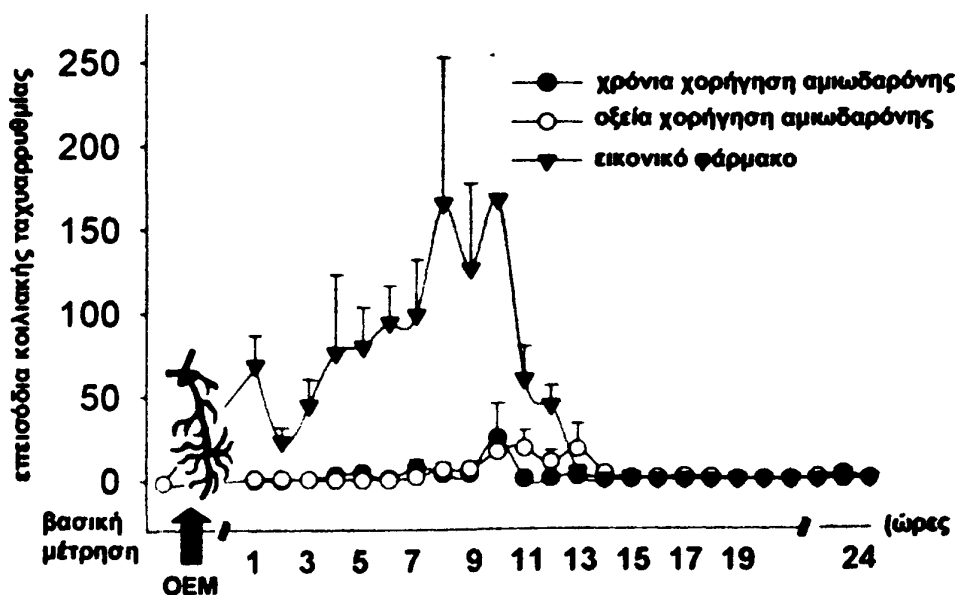
- Επεισόδια κακοθών κοιλιακών ταχυαρρυθμιών

Εκτός από σποραδικές έκτακτες κοιλιακές συστολές, στη ομάδα των ζώων που υποβλήθηκαν σε εικονική επέμβαση δεν καταγράφηκαν επεισόδια κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Ανάμεσα στις υπόλοιπες ομάδες, παρατηρήθηκαν σημαντικές διακυμάνσεις ($H=6.5$, $p=0.038$) όσον αφορά το συνολικό αριθμό επεισοδίων κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, κάτι που αναδεικνύεται ακόμη περισσότερο ($H=11.4$, $p=0.0032$) αν γίνει αναγωγή του αριθμού των καταγεγραμμένων επεισοδίων ως προς το χρόνο επιβίωσης του κάθε πειραματόζωου. Η παρατηρούμενη διαφορά οφείλεται



στα σημαντικά λιγότερα επεισόδια (ανά ώρα καταγραφής) στην ομάδα που έλαβε χρονίως αμιωδαρόνη (2.6 ± 1.6 , αμφίδρομο $p=0.0011$) και στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε οξείως το φάρμακο (3.6 ± 1.7 , αμφίδρομο $p=0.031$), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (22.7 ± 10.9). Η ωριαία κατανομή των επεισοδίων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών απεικονίζεται σχηματικά στην εικόνα 30. Δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες διαφορές ανάμεσα στις ομάδες των ζώων που έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή (αμφίδρομο $p=0.48$). Επιπλέον, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ($H=0.78$, $p=0.67$) στη μέση διάρκεια κάθε επεισοδίου κοιλιακής ταχυαρρυθμίας ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, η μέση διάρκεια κάθε επεισοδίου ήταν $19.4 \pm 8.7\text{sec}$ στην ομάδα που έλαβε χρονίως αμιωδαρόνη, $29.4 \pm 9.8\text{sec}$ στην ομάδα όπου χορηγήσαμε μία εφάπαξ δόση του φαρμάκου και $22.4 \pm 4.4\text{sec}$ στην ομάδα ελέγχου.

Εικόνα 30: ο αριθμός επεισοδίων κοιλιακής ταχυαρρυθμίας ανά ώρα ανά ομάδα



- Αρρυθμικό σκορ



Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στο αρρυθμικό σκορ ανάμεσα στις ομάδες καθ'όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Η διαφορά αυτή οφείλεται στη σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία στις ομάδες που έλαβαν με οποιοδήποτε σχήμα αμιωδαρόνη, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (πίνακας 13).

Πίνακας 13: το αρρυθμικό σκορ

	ΑΣ 0-6	ΑΣ 6-12	ΑΣ 12-18	ΑΣ 18-24
	ώρες	ώρες	ώρες	ώρες
Χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης	1.84±0.42	2.00±1.14	1.45±0.36	1.00±0
Οξεία χορήγηση αμιωδαρόνης	1.70±0.42	2.88±0.56	1.88±0.38	1.66±0.44
Εικονικό φάρμακο	4.34±0.50*	5.81±0.62 *	4.71±0.83 *	4.52±0.87 *
Εικονική επέμβαση	-	-	-	-

ο αστερίσκο (*) αντιστοιχεί σε σημαντικές διαφορές ως προς τις ομάδες που δεν φέρουν τη σήμανση, ΑΣ= αρρυθμικό σκορ

- Επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα

Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ($F=4.0$, $p=0.0151$) στα επίπεδα της επινεφρίνης στο πλάσμα 24 ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας, οφείλονται στα χαμηλότερα επίπεδα στην ομάδα των ζώων που υποβλήθηκαν σε εικονική επέμβαση. Παρ' όλα αυτά, τα επίπεδα της επινεφρίνης στα ζώα που έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή δεν διέφεραν ως προς την ομάδα ελέγχου. Μεγαλύτερες διαφορές παρατηρήθηκαν όσον αφορά τα επίπεδα την νορεπινεφρίνης στο πλάσμα ($F=19.5$, $p<0.0001$). Η ομάδα των ζώων που έλαβε χρόνιως αμιωδαρόνη, εμφάνισε σημαντικά χαμηλότερα



επίπεδα νορεπινεφρίνης σε σύγκριση με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε οξέως αμιωδαρόνη ή την ομάδα ελέγχου (πίνακας 14).

Πίνακας 14: τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο πλάσμα 24 ώρες μετά της πρόκληση της ισχαιμίας

	Αδρεναλίνη (μg/l)	Νοραδρεναλίνη (μg/l)
Χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης	7.43±0.41	9.74±2.45 *
Οξεία χορήγηση αμιωδαρόνης	7.24±0.31	98.99±15.27
Ομάδα ελέγχου	9.90±1.69	100.01±9.44
Εικονική επέμβαση	3.59±0.15 *	17.39±0.90 *

ο αστερίσκο (*) αντιστοιχεί σε σημαντικές διαφορές ως προς τις ομάδες που δεν φέρουν τη σήμανση

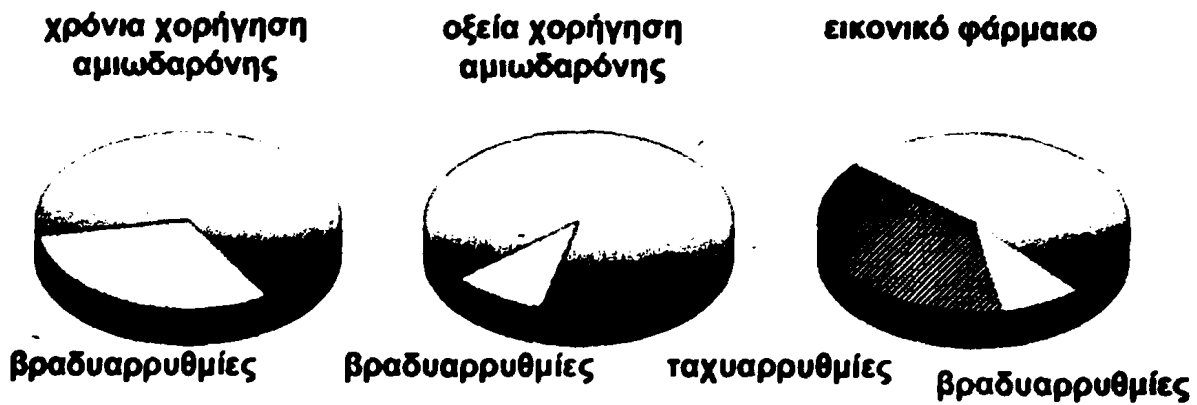
- Θνητότητα

Η συνολική θνητότητα στην ομάδα των ζώων που έλαβαν χρονίως αμιωδαρόνη ήταν 30.7%, στην ομάδα των ζώων στα οποία χορηγήθηκε οξέως αμιωδαρόνη ήταν 10.0% και 47.8% στην ομάδα ελέγχου. Οι παρατηρούμενες διαφορές ανάμεσα στις ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($H=4.4$, $p=0.10$). Η σύγκριση των δεδομένων ανά ζεύγη μπορεί να μην ανέδειξε διαφορές ανάμεσα στη χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης και στην ομάδα ελέγχου, αλλά παρατηρήθηκε μια τάση ($p=0.054$) για χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας στην ομάδα που έλαβε οξέως αμιωδαρόνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι θάνατοι στις ομάδες των ζώων που έλαβαν



αντιαρρυθμική αγωγή ήταν αποκλειστικά βραδυαρρυθμικοί, και αποδόθηκαν στην εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η θνητότητα στην ομάδα ελέγχου οφείλεται αποκλειστικά σε επεισόδια ταχυαρρυθμίας (εικόνα 31).

Εικόνα 31: η σχηματική παρουσίαση της θνητότητας με βάση την αιτία, ανάμεσα στις ομάδες.



III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι στρατηγικές για την αντιμετώπιση των απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών έχουν αλλάξει σημαντικά κατά τη διάρκεια των προηγούμενων ετών. Η χρήση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων της κατηγορίας I έχει πλέον μειωθεί δραστικά, λόγω της αποδεδειγμένα αυξημένης προαρρυθμικής δράσης τους σε συγκεκριμένες ομάδες των ασθενών (182). Οι εξελίξεις αυτές είχαν σαν αποτέλεσμα, τα αντιαρρυθμικά τύπου III να αναδειχθούν ως η καλύτερη εναλλακτική λύση στα πλαίσια της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των κοιλιακών αρρυθμιών (183).

Η αμιωδαρόνη ανήκει σε αυτήν της κατηγορία των αντιαρρυθμικών μεν, αλλά λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της αποτελεί μοναδικό- πρωτότυπο φάρμακο. Κατά τη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας, μεγάλο ενδιαφέρον εκδηλώθηκε γύρω από την ανάπτυξη νέων αντιαρρυθμικών φαρμάκων της κατηγορίας III. Σκοπός αυτών των ερευνών ήταν η ανεύρεση φαρμακευτικών ουσιών που θα διατηρούν τα πλεονεκτήματα της αμιωδαρόνης, την αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με τα χαμηλά ποσοστά εκδήλωσης προαρρυθμίας δηλαδή, και θα είναι απαλλαγμένες όμως από όλες τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που τη χαρακτηρίζουν. Η δρονεδαρόνη παρασκευάστηκε με σκοπό να καλύψει ακριβώς αυτές τις ανάγκες.

Στη δική μας μελέτη, ερευνήσαμε αρχικά την επίδραση της χρόνιας θεραπείας με αμιωδαρόνης και του παραγώγου της, της δρονεδαρόνης, στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του καρδιακού μυ και στη λειτουργία θυρεοειδή αδένος κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε επίμυες.



Η δράση της χρόνιας χορήγησης αμιωδαρόνης και δρονεδαρόνης στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας, επιβεβαιώνουν τα δεδομένα προηγούμενων μελετών που δείχνουν ότι, η δρονεδαρόνη δεν επηρεάζει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα. Οι μελέτες αυτές έχουν διεξαχθεί τόσο σε ανθρώπους (142) όσο και σε πειραματόζωα (147). Σε ανθρώπους, η επί 6 μήνες χορήγηση της δρονεδαρόνης (σε τρεις διαφορετικές δόσεις των 800, 1200 και 1600mg ημερησίως) δεν επηρέασε τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα. Στους επίμυες, η για δύο εβδομάδες θεραπεία με δρονεδαρόνη στα 30mg/kg δεν επηρέασε τα επίπεδα της τριωδοθυρονίνης (T3), της θυροξίνης (T4) ή της ανάστροφης T3 (rT3) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, τόσο δηλαδή σε φυσιολογικά ζώα όσο και σε ζώα με τεχνητό υπερθυρεοειδισμό. Επιπλέον, η δρονεδαρόνη δεν επηρέασε σημαντικά το λόγο της T4 προς την T3, πράγμα που σημαίνει ότι δεν επηρεάζει ούτε καν τη περιφερική μετατροπή της μίας ορμόνης προς την άλλη (πίνακας 15).



Πίνακας 15: τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα μετά από χορήγηση δρονεδαρόνης για 2 εβδομάδες στα 30mg/kg/ΒΣ, με βάση τη μελέτη του κ. Πάντου και των συνεργατών του.

	T4	T3	T4/T3	rT3
Ομάδα ελέγχου	45.6 ± 3.3	0.8 ± 0.04	56 ± 4	84 ± 10
Δρονεδαρόνη	33.7 ± 2.5	0.7 ± 0.08	46 ± 4	60 ± 7
Υπερθυρεοειδικά ζώα	667 ± 60 a	6.8 ± 0.5 a	97 ± 5 a	1725 ± 113 a
Υπερθυρεοειδικά ζώα + δρονεδαρόνη	670 ± 86	6.7 ± 0.6	105 ± 16	1425 ± 85

a P < 0.01 vs. ομάδα ελέγχου.

T4= θυροξίνη, T3= τριιωδοθυρονίνη, T4/T3= ο λόγος θυροξίνης προς τριιωδοθυρονίνη, rT3= ανάστροφη τριιωδοθυρονίνη.

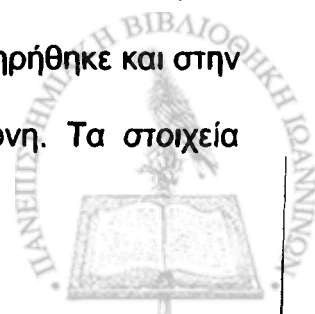
Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συμφωνούν με αυτά της μελέτης του κ. Πάντου και των συνεργατών του, αφού και εμείς δεν καταγράψαμε μεταβολές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα. Προκειμένου να ανιχνεύσουμε πρώιμες μεταβολές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος μετρήσαμε επιπλέον τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στο πλάσμα (184), όπου δεν διαπιστώσαμε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες που χορηγήθηκαν τα φάρμακα και στην ομάδα ελέγχου.



Επειδή, η τοξική δράση της αμιωδαρόνης στο θυρεοειδή αποδείχτηκε ότι δεν οφείλεται αποκλειστικά στην παρουσία του ιωδίου στο μόριό της (57), κρίναμε σκόπιμο να ελέγξουμε κατά πόσο η δρονεδαρόνη επάγει με κάποιο τρόπο τη θυρεοειδική αυτοανοσία. Για το σκοπό αυτό μετρήσαμε τα επίπεδα στο πλάσμα των αντισωμάτων κατά του θυρεοειδούς αδένου. Οι μετρήσεις δεν ανέδειξαν κάποια διαφορά στα επίπεδα των αντισωμάτων ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την ομάδα της δρονεδαρόνης.

Αντίθετα με ότι ισχύει για τη δρονεδαρόνη, η αμιωδαρόνη επηρεάζει ποικιλοτρόπως τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου στους ανθρώπους (47). Πιο συγκεκριμένα, η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης στους ανθρώπους επιφέρει αύξηση των επιπέδων της θυροξίνης και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, ενώ μειώνει τα επίπεδα της τριιωδοθυρονίνης. Οι μεταβολές αυτές συχνά είναι οριακές, με αποτέλεσμα τα επίπεδα των ορμονών στο πλάσμα να κυμαίνονται γύρω από τις ανώτερες ή τις κατώτερες φυσιολογικές τιμές. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί η τροποποίηση των φυσιολογικών ορίων των θυρεοειδικών ορμονών στα άτομα που βρίσκονται σε χρόνια αγωγή με αμιωδαρόνη.

Σε ζώα, και συγκεκριμένα σε επίμους, η χορήγηση αμιωδαρόνης για 4 συνεχείς εβδομάδες σε διαφορετικές δόσεις (στα 5, 15 και στα 45 mg/kg βάρους σώματος) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της T4 στο πλάσμα χωρίς μεταβολές στα επίπεδα της T3 (51). Ενώ, η για δύο εβδομάδες χορήγηση αμιωδαρόνης στα 50 mg/kg σε ποντικούς αύξησε τα επίπεδα της T4 και μείωσε τα επίπεδα της T3 (117). Σε επίμους, η επί 2 εβδομάδες χορήγηση αμιωδαρόνης στα 30 mg/kg επέφερε την αύξηση των επιπέδων της T4 χωρίς μεταβολές σημαντικές των επιπέδων της T3 (147). Ο λόγος όμως της T4 προς την T3 αυξήθηκε, κάτι που παρατηρήθηκε και στην ομάδα των υπερθυρεοειδικών ζώων όπου χορηγήθηκε αμιωδαρόνη. Τα στοιχεία



αυτά δηλώνουν ότι, στους επίμυες η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης αναστέλλει την περιφερική μετατροπή της T4 στην T3, κάτι που δεν εξαρτάται από την επιπλέον χορήγηση θυροξίνης στα ζώα.

Στα πλαίσια της δικής μας μελέτης όμως, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα που λάμβανε χρονίως αμιωδαρόνη, όσον αφορά τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Το μόνο στοιχείο που παρατηρήσαμε στην ομάδα της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης, ήταν μια τάση για μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους των ζώων σε αυτές τις δύο εβδομάδες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τρία ζώα από αυτή την ομάδα παρουσίασαν αυξημένο λόγο θυροξίνη προς τριιωδοθυρονίνης, πράγμα που δηλώνει την εκδήλωση υπερθυρεοειδισμού και το οποίο δικαιολογεί την απώλεια βάρους στα ζώα αυτά.

Η διάσταση που υπάρχει ανάμεσα στη δική μας μελέτη και στις προηγούμενες, μπορεί να οφείλεται σε δύο παράγοντες: *Πρώτον*, η δική μας μελέτη σε σύγκριση με τις άλλες διαφέρει όσον αφορά τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου, αλλά και το χρόνο παρακολούθησης των ζώων. *Δεύτερον*, με βάση το δικό μας πρωτόκολλο έρευνας, τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα μετρήθηκαν 24 ώρες μετά την πρόκληση της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Είναι καλά διαπιστωμένο ότι τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών πέφτουν κατά την οξεία φάση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στα πλαίσια της ομοιοστασίας, πράγμα που αποσκοπεί στη διατήρηση του ενεργειακού ισοζυγίου. Συγκεκριμένα, σε ανθρώπους μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση των επιπέδων της T3 στο πλάσμα, χωρίς αυτό να συνοδεύεται από μεταβολές στα επίπεδα της TSH (185). Αντίστοιχες μεταβολές έχουν διαπιστωθεί και σε πειραματικά μοντέλα οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Σε επίμυες, διαπιστώθηκε



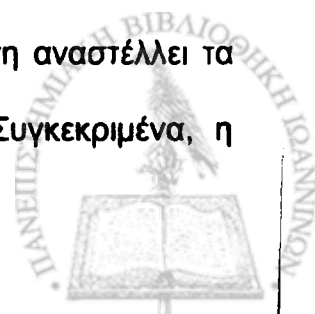
η μείωση των επιπέδων της T3 χωρίς μεταβολές της T4 μετά την σύγκλιση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (186). Είναι λοιπόν πολύ πιθανό η προκαλούμενες από την ισχαιμία μεταβολές στο προφίλ των θυρεοειδικών ορμονών να έχει συγκαλύψει τις μεταβολές στα επίπεδα των ορμονών λόγω της χορήγησης της αμιωδαρόνης.

- Η δράση της χρόνιας χορήγησης δρονεδαρόνης και αμιωδαρόνης στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες.

Στα πλαίσια της μελέτης μας, διαπιστώσαμε ότι η χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης και δρονεδαρόνης ήταν εξίσου αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση των κακοηθών κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου. Και τα δύο φάρμακα μείωσαν σημαντικά στον αριθμό των επεισοδίων των κοιλιακών αρρυθμιών, χωρίς όμως να έχουν κάποια δράση στη μέση διάρκεια του κάθε επεισοδίου. Η δράση τους αυτή ήταν σημαντική και στις δύο φάσεις της έντονης αρρυθμιογένεσης που χαρακτηρίζουν το συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο.

- στη φάση I

Στις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν τη φάση I περιλαμβάνονται η εξωκυττάρια αύξηση του καλίου, η επίταση των εξώστροφων επαναπολωτικών ρευμάτων του καλίου και η μερική απενεργοποίηση των διαύλων του νατρίου (11). Οι μεταβολές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία των ρευμάτων της βλάβης, τα οποία επάγουν τη γένεση της κοιλιακής μαρμαρυγής. Η ικανότητα και των δύο φαρμάκων να αναστέλλουν τις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες αποδίδεται στις πολλές και διαφορετικές αντιαρρυθμικές ιδιότητες που έχουν. Η αμιωδαρόνη αναστέλλει τα διάφορα ρεύματα του καλίου, του νατρίου και του ασβεστίου. Συγκεκριμένα, η



αμιωδαρόνη αναστέλλει τα βραδέως επανορθωτικά ρεύματα του καλίου (IK^+), το εσώστροφο επανορθωτικό ρεύμα του καλίου (IK^+1), τους ευαίσθητους στην ακετυλχολίνη μουσκαρικινούς διαύλους του καλίου (IK^+-ACh), την αντλία νατρίου καλίου (INa^+-K^+), τα εσώστροφα ρεύματα του νατρίου και του ασβεστίου (32). Η δρονεδαρόνη έχει βρεθεί ότι μιμείται εξαιρετικά καλά τις αντιαρρυθμικές δράσεις της αμιωδαρόνης (143), και η μελέτη μας επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που αναδεικνύουν την παρόμοια δράση των δύο φαρμάκων στους ιοντικούς διαύλους (187) και στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου (152, 188).

Αν και οι δύο παράγοντες διαθέτουν κατά κύριο λόγο τύπου III αντιαρρυθμική δράση, στη μελέτη μας δεν διαπιστώσαμε σημαντικές διαφορές στη διάρκεια των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας πριν την πρόκληση της ισχαιμίας ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στις ομάδες που έλαβαν χρονίως αμιωδαρόνη ή δρονεδαρόνη. Κάτι τέτοιο μπορεί να εξηγηθεί με δύο τρόπους:

Πρώτον, μπορεί να οφείλεται στις διαφορές ανάμεσα στα είδη των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς σκοπούς. Για παράδειγμα, στους επίμυες η επαναπόλωση του δυναμικού ενέργειας βασίζεται κυρίως στο μεγάλο αλλά παροδικό εξώστροφο ρεύμα του καλίου (I_{to}), ενώ τα βραδέως επανορθωτικά ρεύματα του καλίου, το IK^+r και το IK^+s δηλαδή, που κατεξοχήν μεσολαβούν αυτή τη φάση του δυναμικού συμμετέχουν ελάχιστα (189). Επιπλέον, κατά τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς του επίμου, οι δίαυλοι του καλίου που μεσολαβούν το βραδέως επανορθωτικό ρεύμα βρίσκονται σε κατάσταση απενεργοποίησης (190), με αποτέλεσμα φάρμακα που αναστέλλουν εκλεκτικά το συγκεκριμένο ρεύμα να μην επιφέρουν την αναμενόμενη παράταση της επαναπόλωσης (191).

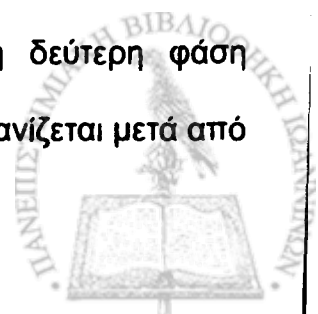
Δεύτερον, τα δεδομένα για την τύπου III δράση της αμιωδαρόνης δεν συμφωνούν μεταξύ τους (75, 192). Αντίστοιχα, διάσταση υπάρχει και όσον αφορά τη δράση της



δρονεδαρώνης στη διάρκεια του δυναμικού (42, 154). In vitro μελέτες σε μυοκαρδιακά κύτταρα από τις κοιλίες νεογέννητων επίμυων, έδειξαν ότι η παρατεταμένη έκθεσή τους στην αμιωδαρόνη μειώνει το μέγεθος του ρεύματος Ito, χωρίς όμως να μεταβάλλει την κινητική του. Επιπλέον, η χορήγηση αμιωδαρόνης σε ποντικούς για 6 εβδομάδες στα 180mg/kg ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα την παράταση της επαναπόλωσης του κοιλιακού μυοκαρδίου ενώ παράλληλα διαπιστώθηκε μείωση της έντασης του ρεύματος Ito. Οι μεταβολές αυτές συνοδεύτηκαν και από την προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου που κωδικοποιεί τον δίαυλο που μεσολαβεί το συγκεκριμένο ρεύμα (δηλαδή το Kv4.2 γονίδιο). Αντίθετα, η αμιωδαρόνη σε μικρότερη δόση, στα 30 mg/kg ημερησίως, δεν είχε κάποια αξιοσημείωτη επίδραση στην επαναπόλωση του μυοκαρδίου (129). Επομένως, η παράταση ή μη της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας μετά από χρόνια θεραπεία με αμιωδαρόνη ή δρονεδαρώνη εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη δόση και τον τρόπο χορήγησης των φαρμάκων. Τέλος, το αδιαμφισβήτητο αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα από τη χορήγηση των δύο φαρμάκων, ανεξάρτητα από την ικανότητά τους να παρατείνουν τη διάρκεια του δυναμικού, αναδεικνύει τον πολυσχιδή τρόπο δράσης των δύο αυτών φαρμάκων κατά των αρρυθμιών που οφείλονται στην ισχαιμία του μυοκαρδίου.

- στη φάση II

Η δική μας μελέτη συμβάλλει στην έρευνα για την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής κατά των αρρυθμιών μετά από τον οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου, με την επέκταση της περιόδου παρατήρησης και ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής στις 24 ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας. Εντός αυτού του χρονικού διαστήματος περιλαμβάνεται και η δεύτερη φάση εμφάνισης κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Η κρίσιμη αυτή περίοδος εμφανίζεται μετά από

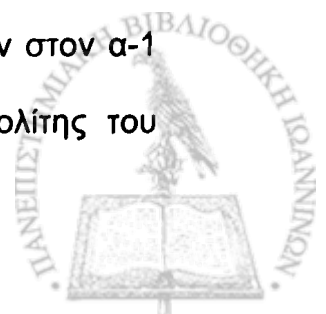


ένα χρονικό διάστημα χαμηλής αρρυθμιογένεσης και συμπίπτει με την εξέλιξη των αρχικά αναστρέψιμων ισχαιμικών μεταβολών του μυοκαρδίου προς τις μόνιμες αλλοιώσεις του εμφράκτου.

Μπορεί να υποθέσει κανείς ότι η ικανότητα της αμιωδαρόνης ή της δρονεδαρόνης να μειώσουν της κοιλιακές ταχυαρρυθμίες της φάσης II μπορεί να είναι το αποτέλεσμα (α) της αμιγώς αντιαρρυθμικής δράσης των φαρμάκων, όπως φαίνεται ότι συμβαίνει για τις αρρυθμίες της φάσης I, ή (β) της κυτταρο-προστατευτικής δράσης των φαρμάκων με κατάληξη τον περιορισμό της οριακής ζώνης του ισχαιμικού μυοκαρδίου. Μελέτες καταδεικνύουν αυτήν την οριακή ζώνη, που ορίζει το έμφρακτο ως προς το φυσιολογικό μυοκάρδιο, ως τον τόπο γένεσης των ταχυαρρυθμιών της φάσης II. Πιο συγκεκριμένα, οι διαφορές στο ηλεκτροφυσιολογικό περιβάλλον ανάμεσα στον φυσιολογικό ιστό και στην οριακή ζώνη αποτελεί το γόνιμο έδαφος για τη γέννηση αρρυθμιών με τον μηχανισμό της επανεισόδου και του παθολογικού αυτοματισμού, μηχανισμοί που κατά κύριο λόγο ευθύνονται για τις αρρυθμίες της φάσης II μετά από οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου (11).

Η αντι-ισχαιμική δράση της αμιωδαρόνης είναι γνωστή από πολύ παλιά και εντοπίζεται σε πολλά και διαφορετικά επίπεδα. Έτσι η αμιωδαρόνη διαστέλλει τα στεφανιαία αγγεία (133) και προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες με την δυνατότητα που έχει να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου (131).

Η δρονεδαρόνη στα πλαίσια της μεγάλης της ομοιότητας ως προς το μητρικό φάρμακο, διαθέτει και αυτή αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες (133). Επιπρόσθετα, η δρονεδαρόνη αυξάνει την αντοχή του μυοκαρδίου στην ισχαιμία δημιουργώντας σε ιστικό επίπεδο συνθήκες εκλεκτικού υποθυρεοειδισμού. Μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η δρονεδαρόνη ανταγωνίζεται τη σύνδεση των θυρεοειδικών ορμονών στον α-1 υποδοχέα τους. Για την ακρίβεια, τα δεδομένα δείχνουν ότι ο μεταβολίτης του



φαρμάκου, η δεβουτύλ- δρονεδαρόνη, ευθύνεται κατά κύριο λόγο για αυτή τη δράση (159). Η δράση αυτή του φαρμάκου μπορεί να έχει ως τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, έναν από του σημαντικότερους ρυθμιστές στο μηχανισμό γένεσης των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών που σχετίζονται με την ισχαιμία (193).

Προς την κατεύθυνση αυτή τείνουν και τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτη. Πιο συγκεκριμένα, 24 ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας στην ομάδα ελέγχου παρατηρείται σημαντική παράταση της διάρκειας του δυναμικού της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, οι τιμές που λαμβάνει η διάρκεια των μονοφασικών δυναμικών ενέργειας που καταγράφηκαν 24 ώρες μετά την πρόκληση της ισχαιμίας εμφανίζουν αυξημένη διακύμανση. Αυτές οι δύο μεταβολές είναι χαρακτηριστικές της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και δηλώνουν την ύπαρξη του κατάλληλου υπόβαθρου για τη γέννηση των αρρυθμιών (167, 194, 195). Αντίστοιχα ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν στις ομάδες των ζώων που λάμβαναν χρονίως αντιαρρυθμική αγωγή. Σε αντίστοιχα συμπεράσματα καταλήγουν οι Rochetaing και συνεργάτες (158) σε μια μελέτη τους σε απομονωμένες καρδιές επίμυων που υποβλήθηκαν σε ισχαιμία χαμηλής ροής. Στην αντι-ισχαιμική δράση των δύο φαρμάκων αποδόθηκε η παρατηρούμενη διατήρηση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας στις τιμές αναφοράς πριν την πρόκληση της ισχαιμίας. Διαπιστώνει κανείς ότι, η μείωση της περιοχικής διασποράς της κοιλιακής επαναπόλωση, η οποία επιτείνεται σημαντικά μετά την ισχαιμία, συνιστά βασικό μηχανισμό δράσης της αμιωδαρόνης και της δρονεδαρόνης. Το αποτέλεσμα αυτό το επιτυγχάνουν τόσο η αμιωδαρόνη όσο και η δρονεδαρόνη είτε άμεσα χάρη στις ηλεκτροφυσιολογικές του ιδιότητες είτε έμμεσα μέσω της αντι-ισχαιμικής τους δράσης.



Σημαντικό ρόλο στη αρρυθμιογένεση του ισχαιμικού μυοκαρδίου διαδραματίζει το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Για το λόγο αυτό, μετρήσαμε τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών στο πλάσμα 24 ώρες μετά την πειραματική πρόκληση του εμφράγματος. Με ενδιαφέρον διαπιστώσαμε ότι, οι τιμές της νοραδρεναλίνης στο πλάσμα στην ομάδα της αμιωδαρόνης ήταν σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Κάτι τέτοιο δεν ισχύει και για την ομάδα της δρονεδαρόνης. Τα στοιχεία αυτά είναι σε συμφωνία με προηγούμενη μελέτη που δείχνει ότι η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης «εξαντλεί» της αποθήκες της νοραδρεναλίνης στο μυοκάρδιο (124). Συγκεκριμένα, η αμιωδαρόνη επιτείνει την αποδόμηση και τελικά την απομάκρυνση της νοραδρεναλίνης στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης, αναστέλλοντας την επαναπρόσληψή της στον προσυναπτικό νευρώνα (125). Όλα αυτά είναι δυνατό να έχουν ως κατάληξη την ανεπαρκή έκλυση του νευροδιαβιβαστή κάτω από συνθήκες αυξημένης διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως συμβαίνει σε συνθήκες ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Με άλλα λόγια, την αμιωδαρόνη χαρακτηρίζει η καθαρά συμπαθητικολυτική δράση της, που έρχεται να προστεθεί στην έμμεση ανταδρενεργική της δράση χάρη στην προς τα κάτω ρύθμιση του αριθμού των υποδοχέων του συμπαθητικού που προκαλεί. Η δράση της αυτή είναι μοναδική και χρήζει να μελετηθεί σε μεγαλύτερο βάθος.

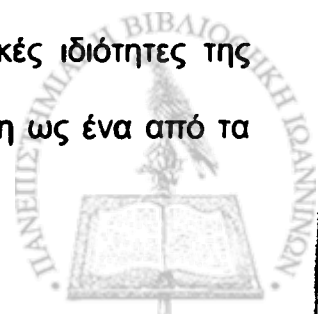
- Η θνητότητα λόγω βραδυαρρυθμιών μετά από χρόνια αγωγή με αμιωδαρόνη και δρονεδαρόνη

Τα δύο κύρια ευρήματα της μελέτης μας από την ομάδα των ζώων που έλαβε χρονίως αμιωδαρόνη, είναι από τη μία η αδιαμφισβήτητη αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης θεραπείας και από την άλλη η ταυτόχρονη αύξηση των βραδυαρρυθμικών θανάτων. Ηλεκτροκαρδιογραφικά, οι θάνατοι αυτοί



χαρακτηρίζονται από μια περίοδο σημαντικής φλεβοκομβικής ταχυκαρδία αρχικά, η οποία μεταπίπτει ξαφνικά σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και καταλήγει τελικά σε κοιλιακή ασυστολία. Στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο πρόκλησης οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε επίμυες, ο συγκεκριμένος τρόπος θανάτου έχει αποδοθεί σε ανεπάρκεια της καρδιακής λειτουργίας (160). Η τύπου II δράση της αμιωδαρόνης (124) είναι πολύ πιθανό να ευθύνεται για τον αυξημένο αριθμό βραδυαρρυθμικών θανάτων. Η αμιωδαρόνη ρυθμίζει προς τα κάτω τον αριθμό των β' αδρενεργικών υποδοχέων (104), εκλύοντας έμμεσα και με τρόπο μη ανταγωνιστικό την αντιαδρενεργική της δράση, ασκώντας τελικά αρνητική ινότροπο δράση στην καρδιακή λειτουργία. Προς αυτή την ερμηνεία των ευρημάτων της μελέτης μας οδηγεί και η παρατήρηση ότι, οι θάνατοι από βραδυαρρυθμία συμπίπτουν χρονικά με τη παρατηρούμενη αύξηση της καρδιακής συχνότητας μετά την πρόκληση της οξείας ισχαιμίας. Η παρατηρούμενη αυξημένη θνητότητα στην ομάδα των ζώων που έλαβαν χρονίως αμιωδαρόνη βρίσκεται σε σύμπνοια με τα δεδομένα μεγάλων κλινικών μελετών. Σε μία από αυτές, η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης αύξησε σημαντικά τη θνητότητα σε ασθενείς με προχωρημένου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (37).

Το κύριο όμως εύρημα της μελέτης μας, είναι η σημαντική αύξηση των θανάτων από βραδυαρρυθμία μετά από την πρόκληση της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου στην ομάδα των ζώων που έλαβε χρονίως δρονεδαρόνη. Αντίστοιχα με ότι ισχύει για την ομάδα της αμιωδαρόνης, στην ομάδα της δρονεδαρόνης ο μέσος χρόνος από την πειραματική πρόκληση του εμφράγματος και την ηλεκτροκαρδιογραφικά επιβεβαιωμένη ώρα θανάτου συμπίπτει χρονικά με την παρατηρούμενη αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ομοιότητα αυτή μας επιτρέπει να θεωρήσουμε τις καλά διαπιστωμένες αντιαδρενεργικές ιδιότητες της δρονεδαρόνης (146) και την επακόλουθη αρνητική ινότροπο δράση ως ένα από τα



αίτια του φαινομένου. Επιπλέον, η δρονεδαρόνη ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση των α βαριών αλύσεων της μυοσίνης (159), πράγμα που έχει αρνητική επίδραση στη συστολική και στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Κατά πόσο τα δεδομένα της μελέτη μας, σχετικά με την αυξημένη θνητότητα στην ομάδα των ζώων που έλαβαν δρονεδαρόνη, βρίσκονται σε αντιστοιχία με τα κλινικά δεδομένα δεν είναι σαφές. Υπάρχει μια διάχυτη δυσπιστία γύρω από την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με επιβαρυσμένη καρδιακή λειτουργία μετά από την πρώιμη διακοπή της μελέτης The Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease. Αν και η μελέτη διακόπηκε λόγω της αυξημένης θνητότητας που παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν δρονεδαρόνη, η παράλληλη σημαντική απόσυρση των ασθενών από τους ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης μπορεί να συνέβαλε ουσιαστικά στην τελική έκβαση της μελέτης (145). Χωρίς αμφιβολία, θα χρειαστούν και άλλες κλινικές μελέτες για να δοθεί μια οριστική απάντηση στο συγκεκριμένο ερώτημα.

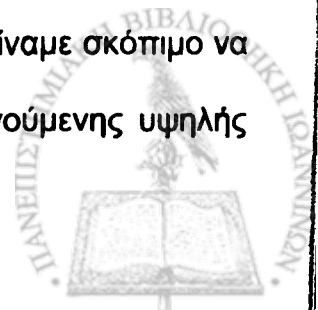
Παρόλα τα αντικρουόμενα κλινικά δεδομένα, η χρόνια θεραπεία με αμιωδαρόνη από το στόμα αποδεδειγμένα καταστέλλει τις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με την ισχαιμία του μυοκαρδίου και αυτό το πετυχαίνει μέσα από πολλούς και διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (33). Ένα ακόμη χαρακτηριστικό γνώρισμα της από του στόματος χορηγούμενης αμιωδαρόνης είναι η αργή φαρμακοκινητική της κατά την από του στόματος οδό χορήγησης (196). Συγκεκριμένα, η καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του φαρμάκου επιβάλλει την χορήγησή του σε υψηλές δόσεις (δόση εφόδου) κατά την κλινική πράξη, προκειμένου να επιτύχουμε εγκαίρως τα επιθυμητά δραστικά επίπεδα στον οργανισμό (39). Ακόμη και έτσι, το επιθυμητό αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα δεν γίνεται ορατό πριν περάσουν 5 με 10 ημέρες (197).



Κάτω όμως από συνθήκες οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου, η ενδοφλέβια οδός χορήγησης κρίνεται ως η πιο ενδεδειγμένη καθώς επιτυγχάνει την άμεση έναρξη δράσης του φαρμάκου (198) με άριστα αντιαρρυθμικά αποτελέσματα παράλληλα (199). Η ενδοφλέβια χορήγηση της αμιωδαρόνης δεν είναι στερείται ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ενδοφλέβια χορήγηση της αμιωδαρόνης προκαλεί υπόταση λόγω περιφερικής αγγειοδιαστολής και έχει αρνητική ινότροπο δράση στο μυοκάρδιο (44, 198, 199). Όλα αυτά επιβάλλουν τη στενή παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά την ενδοφλέβια χορήγηση της αμιωδαρόνης, ιδίως δε σε ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Η από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου από την άλλη πλευρά είναι χωρίς καμία αμφιβολία ασφαλής και ακίνδυνη. Η ιδιαίτερη φαρμακοκινητική της όμως, δεν μας επιτρέπει να προσδιορίσουμε με ακρίβεια το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα για την επίτευξη άμεσων θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η χρόνια από του στόματος χορήγηση της αμιωδαρόνης ενώ καταστέλλει τα επεισόδια επικίνδυνων κοιλιακών αρρυθμιών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν φαίνεται να βελτιώνει και την επιβίωση (34). Με βάση τα στοιχεία του πρώτου μέρους της μελέτης μας δε, είναι πολύ πιθανό η αμιωδαρόνη να επιτείνει την ανεπάρκεια της καρδιακής λειτουργίας μετά την πρόκληση της ισχαιμίας στους επίμυες και με τον τρόπο αυτό να αυξάνει τα ποσοστά της θνητότητα εντός των πρώτων 24 ωρών. Τέλος, η μακροχρόνια προφυλακτική χορήγηση του φαρμάκου για την αντιμετώπιση των αρρυθμιών μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο δεν είναι εφικτή για καθαρά πρακτικούς λόγους και δεν είναι κλινικά ωφέλιμη γιατί συνοδεύεται από πλείστες άλλες παρενέργειες από τα υπόλοιπα όργανα εκτός της καρδιάς.

Με αφορμή της ανάγκης που απορρέουν από την κλινική πράξη, κρίναμε σκόπιμο να ελέγξουμε την αποτελεσματικότητα της από τους στόματος χορηγούμενης υψηλής



δόσης αμιωδαρόνης αμέσως μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήσαμε και πάλι το πειραματικό μοντέλο πρόκλησης οξείας ισχαιμίας σε επίμυες. Προκειμένου να έχουμε μια πιο σαφή εικόνα, η σύγκριση των αποτελεσμάτων έγινε τόσο ως προς το εικονικό φάρμακο όσο και ως προς ένα άλλο αποδεδειγμένα αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα, αυτός της μακροχρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης.

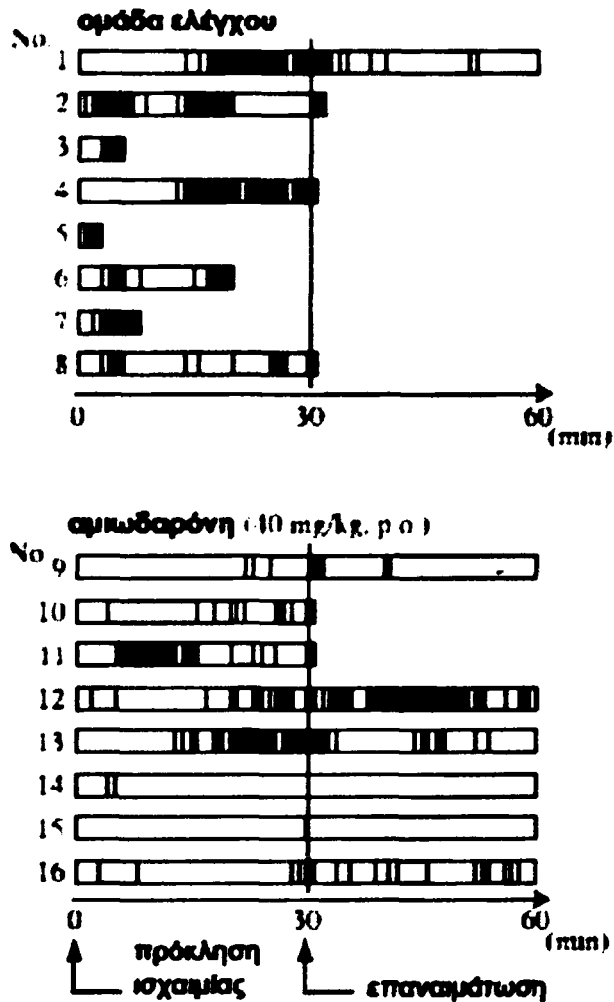
- Η αντιαρρυθμική δράση της οξέως και της χρονίως χορηγούμενης αμιωδαρόνης

Η δραστικότητα και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της χρονίως από του στόματος χορηγούμενης αμιωδαρόνης έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας πολλών κλινικών και πειραματικών μελετών. Λίγα δεδομένα υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, σχετικά με την απορρόφηση και τη δράση που μπορεί να έχει η χορήγηση μίας και μοναδικής δόσης αμιωδαρόνης από το στόμα. Οι Nagasawa και συνεργάτες (200), χρησιμοποίησαν το μοντέλο της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου και της επαναιμάτωσης σε σκύλους του γένους Beagle για τα πειράματά τους. Μετά από τυχαιοποίηση, η αμιωδαρόνη και το εικονικό φάρμακο, χορηγήθηκαν στα 40 mg/kg από το στόμα δύο ώρες πριν την πρόκληση της ισχαιμίας με τη βοήθεια της χειρουργικής σύγκλισης της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση καταγράφηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος με τη βοήθεια της II απαγωγής του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και μέσω καθετήρα που είχε τοποθετηθεί στη μηριαία αρτηρία αντίστοιχα. Η ομάδα που έλαβε αμιωδαρόνη εμφάνισε σημαντικά λιγότερα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($P < 0.05$) (εικόνα 32). Μόνο δύο από τα οκτώ ζώα που έλαβαν το φάρμακο έκαναν κάποιο επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής, ενώ κακοήθεις κοιλιακές



αρρυθμίες παρατηρήθηκαν σε όλα σχεδόν τα ζώα στα οποία χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο.

Εικόνα 32: η συχνότητα εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών στη φάση της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης.



κάθε οριζόντια στήλη αντιστοιχεί και κάθε ένα ζώο που υποβλήθηκε στο πείραμα. Οι χρωματισμένες μπάρες αντιστοιχούν σε επεισόδια αρρυθμίας. Συγκεκριμένα οι μαύρες μπάρες αντιστοιχούν σε επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής, οι σκούρο γκρι σε κοιλιακή ταχυκαρδία και οι ανοιχτό γκρι σε έκτοπες κοιλιακές εκπολώσεις αντίστοιχα. Τα μη χρωματισμένα τμήματα της κάθε στήλης αναπαριστούν περιόδους φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού. Με ευκολία διακρίνει κανείς, ότι στην ομάδα που έλαβε αμιωδαρόνη κυριαρχούν τα λευκά τμήματα στο γράφημα.

Μεγάλες κλινικές μελέτες δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής πάνω στο θέμα αυτό. Σε 65 συνολικά ασθενείς (201) με διαφορετικό παθολογικό υπόβαθρο (βαλβιδοπάθεια, στεφανιαία νόσο και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια), χορηγήθηκε μία δόση αμιωδαρόνης στα 30 mg/kg. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξήθηκε αμέσως μετά την πρώτη ώρα από τη χορήγηση του φαρμάκου, αγγίζοντας το μέγιστο στις 6 ώρες. Η καταστολή των υπερκοιλιακών και των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (κοιλιακή ταχυκαρδία) στους συγκεκριμένους ασθενείς παρατηρήθηκε λίγες ώρες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου. Σε μια άλλη μελέτη, η ίδια δόση της αμιωδαρόνης σε ανθρώπους αύξησε το διορθωμένο διάστημα QT, τον χρόνο αγωγής A-H και τη δραστική ανερέθιστη περίοδο στον κολποκοιλιακό κόμβο. Κατά την ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση των ασθενών για 24 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, δεν καταγράφηκε μείωση της καρδιακής συχνότητας ή κάποια αρρυθμία (202). Αντίστοιχα δεδομένα, σχετικά με το γρήγορο μεταβολισμό και τα άμεσα αποτελέσματα της δράσης της αμιωδαρόνης, ακόμη και όταν χορηγείται από το στόμα, έχουν καταγράψει μελέτες σε παιδιά (203). Τα αποτελέσματα αυτά όμως δεν επιβεβαιώθηκαν και σε πληθυσμούς ενηλίκων, όπου εφαρμόστηκαν αντίστοιχα πρωτόκολλα (197).

Στους επίμυες, η οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης στα 100 mg/kg από το στόμα έχει μια ποικίλη βιοδιαθεσιμότητα που κυμαίνεται από 17 έως 60%. Παρόλα αυτά, ο χρόνος για να απορροφηθεί το 50% της προσλαμβανόμενης ουσίας κυμαίνεται στις δύο ώρες και χρειάζονται περίπου 15 ώρες για να μειωθούν στο μισό τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Ο δραστικός μεταβολίτης της αμιωδαρόνης, η δεσεθυλαμιωδαρόνη, ανιχνεύεται από τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, αν και βρίσκεται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα (που αντιστοιχούν μόλις στο 4% των επιπέδων της αμιωδαρόνης) (204).



Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης επιβεβαιώνουν με έμμεσο τρόπο τη γρήγορη απορρόφηση της οξείας από του στόματος χορήγησης του φαρμάκου. Επιπλέον, γίνεται σαφές ότι ο τρόπος αυτός χορήγησης της αμιωδαρόνης είναι εξίσου αποτελεσματικός με την χρόνια χορήγηση, όσον αφορά τις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες μετά από οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και τα δύο δοσολογικά σχήματα μείωσαν των αριθμό των επεισοδίων κακοθών κοιλιακών αρρυθμιών γύρω στο 85%. Η δράση αυτή των φαρμάκων είναι εμφανής καθ' όλη τη διάρκεια των δύο έντονα αρρυθμογόννων φάσεων, που χαρακτηρίζουν το συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο. Η πρώτη φάση αντιστοιχεί στα πρώτα μόλις 30 λεπτά αμέσως μετά την πειραματική πρόκληση της ισχαιμίας.

Τα στοιχεία από τη δική μας μελέτη σε συνδυασμό με τις προηγούμενες κλινικές μελέτες, μας επιτρέπουν να αναθεωρήσουμε την μέχρι σήμερα παγιωμένη άποψη για τον αργό μεταβολισμό και καθυστερημένη δράση της αμιωδαρόνης όταν αυτή χορηγείται από το στόμα. Θα πρέπει κανείς να αναμένει άμεσα αντιαρρυθμικά αποτελέσματα, ακόμη και μετά από τη χορήγηση μίας μόνο δόσης του φαρμάκου από το στόμα. Για το λόγο αυτό, είναι σκόπιμη η έναρξη της θεραπείας με μια μεγάλη δόση εφόδου προκειμένου να γίνουν το γρηγορότερο δυνατό εμφανή τα αποτελέσματα της δράσης της αμιωδαρόνης.

- Το συμπαθητικό αυτόνομο νευρικό σύστημα και η αμιωδαρόνη

Η αμιωδαρόνη είναι ένα φάρμακο που επιτυγχάνει το αντιαρρυθμικό της αποτέλεσμα μέσα από πολλούς διαφορετικούς μηχανισμούς, ένας από τους οποίους είναι και η αντιδρενεργική της δράση. Το θέμα αυτό έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτενούς μελέτης στη διεθνή βιβλιογραφία (28, 33). Παρόλα αυτά, δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως ο τρόπος με τον οποίο η αμιωδαρόνη πραγματώνει τις αντιδρενεργικές της



ιδιότητες. Είναι γνωστό ότι η αμιωδαρόνη ρυθμίζει την έκφραση των β αδρενεργικών υποδοχέων προς τα κάτω από τη μία (32) και παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της νορεπινεφρίνης στο επίπεδο του προσυναπτικού νευρώνα από την άλλη (124).

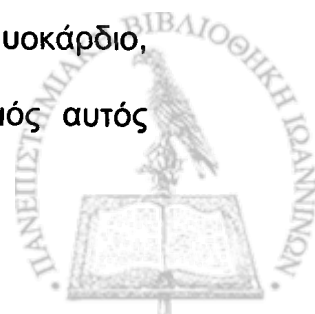
Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης δεν δείχνουν διαφορές στα επίπεδα της επινεφρίνης ανάμεσα στις ομάδες των ζώων, και μόνο τα ζώα που λάμβαναν χρονίως αμιωδαρόνη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα νορεπινεφρίνης στο περιφερικό αίμα 24 ώρες μετά την πρόκλησης της ισχαιμίας. Τα στοιχεία αυτά μπορεί να μας οδηγήσουν στα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Κατ' αρχήν, το εύρημα αυτό επισφραγίζει τα αποτελέσματα του πρώτου μέρους της μελέτης μας, επιβεβαιώνοντας έτσι τον σταθερό τρόπο διεξαγωγής των πειραμάτων μας και την επαναληψιμότητα των στοιχείων που προκύπτουν από αυτά.

2. Δεύτερον, τα παρόμοια επίπεδα των νευροδιαβιβαστών στο πλάσμα στην ομάδα ελέγχου και την ομάδα όπου η αμιωδαρόνη χορηγήθηκε οξέως δηλώνουν ότι, η οξεία χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα είναι πολύ πιθανό να μην παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της νορεπινεφρίνης στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης.

3. Το παρόμοιο αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα της χρόνιας και της οξείας χορήγησης της αμιωδαρόνης από το στόμα, μας επιτρέπει να συμπεράνουμε ότι οι ανταδρενεργικές ιδιότητες της αμιωδαρόνης δεν είναι ο κύριος μηχανισμός μέσα από τον οποίο το φάρμακο εκπληρώνει το στόχο του.

4. Τέλος, δεν είναι ακόμα σαφές κατά πόσο η μειωμένη έκλυση νορεπινεφρίνης λόγω της χρόνιας χορήγησης της αμιωδαρόνης είναι ωφέλιμη κάτω από συνθήκες οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Μπορεί να θεωρήσει κανείς ότι η αντιδρενεργική δράση της αμιωδαρόνης μέσω της αρνητικής ινóτροπου δράσης που ασκεί στο μυοκάρδιο, μειώνει εν τέλει τις εφεδρείες της καρδιακής λειτουργίας. Ο μηχανισμός αυτός



δικαιολογεί τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών που καταγράφουν αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως αμιωδαρόνη και έχουν επηρεασμένη τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (37). Ενδείξεις που υποστηρίζουν αυτή την άποψη προκύπτουν και από τα δεδομένα των δικών μας μελετών. Στα ζώα που χορηγήσαμε αμιωδαρόνη για μεγάλο χρονικό διάστημα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα θανάτων, οι οποίοι αποδίδονται σε καρδιακή ανεπάρκεια .

- Θνητότητα

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την καταγεγραμμένη θνητότητα στις δύο ομάδες που έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή και την ομάδα ελέγχου, οφείλουμε να τα δούμε με κάποια επιφύλαξη λόγω τις μικρής ισχύς της μελέτης μας γύρω από αυτό το θέμα. Μόνο η οξεία χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα συσχετίστηκε με μειωμένη θνητότητα μετά την πρόκληση οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου στους επίμυες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ο ένας και μοναδικός θάνατος που καταγράφηκε στη συγκεκριμένη ομάδα ήταν βραδυαρρυθμικής αιτιολογίας, και με βάση το σκεπτικό που αναλύσαμε εκτενώς πιο πάνω αποδίδεται σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε ανθρώπους, η χορήγηση μίας δόσης αμιωδαρόνης στα 30 mg/kg είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής παροχής, όχι λόγω μεταβολών του όγκου παλμού αλλά λόγω της σημαντικής μείωσης της καρδιακής συχνότητας ($p < 0.001$) (205). Αξιόλογες διαφορές στην καρδιακή συχνότητα στην ομάδα που έλαβε οξέως αμιωδαρόνη από το στόμα και στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν στη δική μας μελέτη.

Παρόλα αυτά, οι θάνατοι στις ομάδες των ζώων που έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή γενικότερα ήταν αποκλειστικά βραδυαρρυθμικής αιτιολογίας, και συνεπώς απόρροια



της ανεπάρκειας της καρδιακής λειτουργίας, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου όπου οφείλονται κυρίως σε επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής. Εντούτοις, φαίνεται ότι η οξεία χορήγηση της αμιωδαρόνης από το στόμα είναι πολύ πιο ασφαλής αν και εξίσου αποτελεσματική με τη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου.



VI. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτης μας σχεδιάστηκε κατά τέτοιο τρόπο ώστε να συμβάλλει στη σύγχρονη γνώση για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών στην οξεία φάση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Θεωρούμε ότι επιτύχαμε τον αρχικό μας σκοπό, όμως είναι σημαντικό να επισημάνουμε κάποια σημεία στο σχεδιασμό της μελέτης που είναι πιθανό να περιορίζουν την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μας. *Πρώτον*, δεν μετρήθηκαν τα επίπεδα του φαρμάκου στον καρδιακό ιστό ή στο πλάσμα. *Δεύτερον*, δεν εκτιμήθηκε η επίδραση των φαρμάκων στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. *Τρίτων*, είναι αδύνατο να αποκλείσει κανείς την αλληλεπίδραση ανάμεσα στην αμιωδαρόνη και το αναισθητικό. Οι Rooney και συνεργάτες (206) έδειξαν σε απομονωμένες καρδιές από ινδικά χοιρίδια ότι το ισοφλουράνιο σε συνδυασμό με τη χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης επιδεινώνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας κατά τρόπο αθροιστικό. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τα τρία διαφορετικά πτητικά αναισθητικά που χρησιμοποιήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη, το ισοφλουράνιο επιβάρυνε την καρδιακή λειτουργία στο μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα υπόλοιπα. Δεν μπορεί να αποκλείσει κανείς βέβαια ότι η αναισθησία μπορεί να επηρέασε τα δεδομένα από τις μετρήσεις των μονοφασικών δυναμικών. Η δράση όμως της αέριας αναισθησίας στο μυοκάρδιο είναι βραχείας διάρκειας και είναι σχεδόν απίθανο να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης μας συνολικά. *Τέταρτων*, η αμιωδαρόνη χορηγήθηκε οξέος από το στόμα σε τριπλάσια δόση από αυτή που χρησιμοποιήθηκε σε ανθρώπους (30mg/kg/ΒΣ). Η επιλογή του συγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος έγινε αυθαίρετα. Κρίνεται λοιπόν σκόττιμο να γίνουν επιπλέον μελέτες προκειμένου να προσδιοριστεί το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα για τη χορήγηση μιας δόσης αμιωδαρόνης από το στόμα. *Τέλος*, όσον αφορά το δεύτερο κομμάτι της μελέτης, ο αριθμός των ζώων σε κάθε ομάδα είναι ικανός για



VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρόνια χορήγηση της αμιωδαρόνης ή της δρονεδαρόνης μειώνει τις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες που σχετίζονται με την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου στους επίμυες. Παρόλα αυτά, η δρονεδαρόνη αυξάνει παράλληλα και τη θνητότητα. Οι θάνατοι που διαπιστώθηκαν στην ομάδα της δρονεδαρόνης είναι βραδυαρρυθμικού τύπου και πολύ πιθανόν να οφείλονται σε ανεπάρκεια της καρδιακής λειτουργίας. Θα χρειαστούν περαιτέρω μελέτες, ώστε να ελεγχθεί κατά πόσο τα φάρμακα αυτά σε χαμηλότερη δοσολογία διατηρούν την αντιαρρυθμική τους αποτελεσματικότητα απαλλαγμένα από την ανεπιθύμητη βραδυαρρυθμική τους δράση.

Αντίθετα με όσα θα περίμενε κανείς, η οξεία χορήγηση μίας υψηλής δόσης αμιωδαρόνης αμέσως μετά την πρόκληση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, κατάφερε να μειώσει σημαντικά τα επεισόδια των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών στις πρώτες εικοσι- τέσσερις ώρες. Το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα της αμιωδαρόνης αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματικό, για την αντιμετώπιση των αρρυθμιών που οφείλονται σε οξεία ισχαιμία, με τη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου και δεν συνοδεύτηκε από τα μειονεκτήματα της δεύτερης, την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας δηλαδή. Η προληπτική χορήγηση από το στόμα μίας δόσης αμιωδαρόνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μπορεί να συνδράμει ουσιαστικά στην πρωτοβάθμια αντιμετώπιση των καρδιακών επεισοδίων και την ασφαλή μεταφορά τους σε νοσοκομείο με μονάδα αντιμετώπισης εμφραγμάτων.

VIII. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Η αμιωδαρόνη είναι ένα από τα πλέον διεθνώς καταξιωμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση των επικίνδυνων για τη ζωή κοιλιακών αρρυθμιών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η από το στόμα οδός χορήγησης της αμιωδαρόνης έχει μεγάλο χρόνο δράσης και για το λόγο αυτό απαιτούνται μεγάλες δόσεις εφόδου του φαρμάκου κατά την έναρξη της αγωγής. Στην κλινική πράξη, τη χρήση της αμιωδαρόνης περιορίζει σε μεγάλο βαθμό οι παρενέργειες που προκαλεί το φάρμακο σε διάφορα όργανα. Ιδιαίτερα, η θυρεοτοξική δράση της αμιωδαρόνης, που έχει συνδυαστεί με τις μεγάλες ποσότητες ιωδίου που εμπεριέχει στο μόριό της, αποτελεί συχνά αιτία διακοπής της χορήγησής της.

Η δρονεδαρόνη, το αποϊοδιωμένο παράγωγο της αμιωδαρόνης, κατασκευάστηκε με σκοπό να ξεπεραστούν όλα αυτά τα προβλήματα. Εντούτοις, η τοξικότητα της αμιωδαρόνης είναι ακόμη υπό μελέτη, ενώ υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι καταστρέφει τα κύτταρα ανεξάρτητα από την ύπαρξη του ιωδίου στο μόριό της. Από την άλλη, η αποτελεσματικότητα της δρονεδαρόνης στις αρρυθμίες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια. Προηγούμενες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι, η δρονεδαρόνη και η αμιωδαρόνη έχουν παρόμοιες αντιαρρυθμικές ιδιότητες.

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος, ελέγχθηκε η δραστηριότητα της χρόνιας θεραπείας με αμιωδαρόνη και δρονεδαρόνη στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου και στη θυρεοειδική λειτουργία. Ενώ στο δεύτερο μέρος, χορηγήθηκε μία μεγάλη δόση αμιωδαρόνης από το στόμα λίγα λεπτά μετά την πρόκληση της ισχαιμίας, με σκοπό να εξετάσουμε την αποτελεσματικότητά της στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες.



Για τις ανάγκες του πρώτου μέρους της μελέτης, σε πενήντα-πέντε αρουραίους του τύπου Wistar χορηγήθηκε μετά από τυχαιοποίηση και για δύο εβδομάδες διαλύτης ($n=18$), αμιωδαρόνη (30 mg/kg , $n=20$) ή δρονεδαρόνη (30 mg/kg , $n=17$). Το πρωτόκολλο του δεύτερου σκέλους της μελέτης ήταν διαφορετικό. Σαράντα έξι αρουραίοι τέθηκαν με τυχαίο τρόπο σε χρόνια ή σε οξεία αγωγή από το στόμα με αμιωδαρόνη: στην μεν πρώτη ομάδα χορηγήθηκε αμιωδαρόνη στα 30mg/kg καθημερινά ή ο διαλύτης για 2 εβδομάδες) και στη δεύτερη μία μόνο δόση αμιωδαρόνης στα 100mg/kg λίγα λεπτά μετά την πρόκληση της ισχαιμίας ή αντίστοιχα ο διαλύτης. Η πρόκληση της ισχαιμίας στους αρουραίους πραγματοποιήθηκε με τη σύγκλιση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας με ράμμα. Ο καρδιακός ρυθμός εκτιμήθηκε ηλεκτροκαρδιογραφικά με βάση τα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής, για τις επόμενες 24 ώρες χάρης στην τεχνική της τηλεμετρίας. Η θνητότητα και τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο πλάσμα μετρήθηκαν στο τέλος και στα δύο μέρη της μελέτης. Στο πρώτο σκέλος της μελέτης, μετρήθηκαν επιπλέον τα μονοφασικά δυναμικά ενέργειας από την αριστερή κοιλία του ζώου πριν και 24 ώρες μετά την πρόκληση του εμφράγματος, όπως και τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο τέλος του πειράματος.

Τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών ήταν παρόμοια και στις 3 ομάδες στο πρώτο μέρος της μελέτης. Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης και δρονεδαρόνης μείωσε εξίσου (περίπου 75%) τον αριθμό των επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής. Από κοινού τα δύο φάρμακα απέτρεψαν την αύξηση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας και της διακύμανσής της μετά την πρόκληση της ισχαιμίας. Εικοσιτέσσερις ώρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα επίπεδα νοραδρεναλίνης ήταν χαμηλότερα μόνο στην ομάδα που χορηγήθηκε χρονίως αμιωδαρόνη. Η συνολική θνησιμότητα δεν διέφερε ανάμεσα



στις ομάδες (38,8% στην ομάδα ελέγχου, 30,0% στη ομάδα της αμιωδαρόνης και 58,8% στην ομάδα της δρονεδαρόνης), λόγω της αυξημένης θνητότητας λόγω βραδυαρρυθμίας και στις δύο ομάδες που έλαβαν αγωγή με αμιωδαρόνη και δρονεδαρόνη, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική για την ομάδα της δρονεδαρόνης μόνο.

Όσον αφορά το δεύτερο μέρος της μελέτης, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στο μέγεθος του εμφράγματος μεταξύ των ομάδων. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($22,7 \pm 10,9$), υπήρξε μια παρόμοια μείωση του αριθμού των επεισοδίων ταχυαρρυθμίας είτε μετά από χρόνια ($2,6 \pm 1,6$, $p=0.0011$), είτε μετά από οξεία χορήγηση ($3,6 \pm 1,7$, $p=0.031$) αμιωδαρόνης. Τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης ήταν χαμηλότερα μόνο μετά από τη χρόνια θεραπεία με αμιωδαρόνη. Η συνολική θνησιμότητα δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων, λόγω των αυξημένων θανάτων από βραδυαρρυθμία στην ομάδα που έλαβε χρόνια αγωγή με αμιωδαρόνη.

Η χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης και δρονεδαρόνης έχουν παρόμοιο αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα στις κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ένας κύριος μηχανισμός δράσης των φαρμάκων είναι η καταστολή των διαταραχών της επαναπόλωσης που συνοδεύουν την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου. Παρόλα αυτά, διαπιστώθηκε ότι η δρονεδαρόνη αυξάνει σημαντικά του θανάτους από βραδυαρρυθμικά αίτια, κάτι που ενδεχομένως να οφείλεται στην αρνητική ινότροπο δράση που έχει. Η αμιωδαρόνη από την άλλη πλευρά, δεν είχε αρνητική επίπτωση μεν, αλλά δεν κατόρθωσε να βελτιώσει την επιβίωση μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δε. Αντίθετα, η οξεία από το στόμα χορήγηση του φαρμάκου σε μεγάλες δόσεις σε επίμυες, επέδειξε άμεση αντιαρρυθμική δράση και μια τάση για μικρότερη θνητότητα.



ΙΧ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

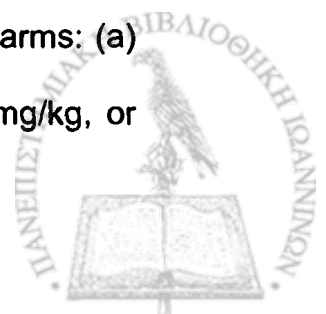
Amiodarone is one of the most effective antiarrhythmic compounds currently available for the treatment of life-threatening arrhythmias. Chronic treatment with amiodarone is associated with a slow onset of action, thus large loading doses are required before clinical efficacy can be established. In clinical practice, the role of amiodarone is entrenched, but its side-effect profile during chronic administration remains of concern. The development of thyrotoxicity has been attributed to the iodinated nature of the molecule.

Dronedarone, a structurally related non-iodinated benzofuran-derivative of amiodarone, was developed to overcome these toxic effects. However, the issue of amiodarone-induced thyrotoxicity is not fully understood, as an additional iodine-independent mechanism has been suggested. The efficacy of dronedarone in the treatment of ventricular arrhythmias during acute myocardial infarction is not well established. Previous studies in anaesthetised animals indicated that dronedarone and amiodarone have comparable antiarrhythmic properties.

Firstly, we investigated the effects of chronic treatment with amiodarone or dronedarone on thyroid function and on ventricular tachyarrhythmias during acute coronary ligation in rats. *Secondly*, we assessed the safety and efficacy of a single, large, oral amiodarone dosing regimen, administered immediately after MI generation.

For the needs of our first experiment, fifty-five Wistar rats were randomly allocated to a 2-week oral treatment with either vehicle (n=18), amiodarone (30 mg/kg, n=20), or dronedarone (30 mg/kg, n=17). The protocol of the second study was quite different.

Forty six rats were randomly allocated into two oral amiodarone treatment arms: (a) chronic (30mg/kg daily for 2 weeks, or vehicle) and (b) single dose (100mg/kg, or



vehicle). In the acute amiodarone treatment arm, the drug was administered five minutes after myocardial ischemia induction. Myocardial infarction was generated by left coronary artery ligation. The electrocardiogram was recorded for 24 hours, using an implanted telemetry transmitter. Episodes of ventricular tachycardia/fibrillation, mortality rates and catecholamine levels were analyzed for both studies. In the first study, monophasic action potential recordings were obtained from the left ventricular epicardium at baseline and 24 h post-myocardial infarction and thyroid hormone levels were measured. Infarct size was measured at the end of the experimental procedure in any case.

Thyroid function was similar in the 3 groups in the first part of the study. Compared to controls, chronic treatment with amiodarone and dronedarone equally decreased the number of ventricular tachycardia/fibrillation episodes by approximately 75%. Both agents prevented the increase in monophasic action potential duration and in beat-to-beat variation. Norepinephrine levels were lower only after amiodarone treatment. Despite the observed antiarrhythmic effect, total mortality did not differ between groups (38.8% in controls, 30.0% in the amiodarone group and 58.8% in the dronedarone group), because of excess bradyarrhythmic mortality in both drug groups that reached significance in the dronedarone group.

As far as the second part of the study is concerned, no differences in infarct size were found between groups. Compared to controls (22.7 ± 10.9), there was a similar reduction in the number of tachyarrhythmia episodes after either chronic (2.6 ± 1.6 , $p=0.0011$), or acute (3.6 ± 1.7 , $p=0.031$) amiodarone administration. Norepinephrine levels were lower only after chronic treatment. Total mortality did not differ between



groups, because of excess bradyarrhythmic mortality mainly in the chronic amiodarone group.

Chronic treatment with dronedarone and amiodarone display similar antiarrhythmic efficacy post-myocardial infarction, partly by preventing repolarization inhomogeneity. However, dronedarone increases bradyarrhythmic mortality possibly secondary to its negative inotropic effects. Amiodarone did not have the same effect, but it did not manage to improve survival at the end. On the contrary, acute oral amiodarone administration at large doses in the rat was associated with rapid antiarrhythmic effect and probably with less mortality rates.



Χ.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Katz A. Structure of the Heart and Cardiac Muscle. In: Physiology of the Heart. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:3- 15.
2. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent Prog Horm Res 2004;59:31-50.
3. Gloss B, Trost S, Bluhm W, et al. Cardiac ion channel expression and contractile function in mice with deletion of thyroid hormone receptor alpha or beta. Endocrinology 2001;142(2):544-550.
4. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Endocr Rev 2005;26(5):704-728.
5. Vassy R, Nicolas P, Yin YL, et al. Nongenomic effect of triiodothyronine on cell surface beta-adrenoceptors in cultured embryonic cardiac myocytes. Proc Soc Exp Biol Med 1997;214(4):352-358.
6. Katz A. The Ischemic Heart. In: Physiology of the Heart. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:522- 543.
7. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22(16):1374-1450.
8. Elliott M, Antman EB. HEART DISEASE: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed: W.B. Saunders Company; 1997.
9. Αγνάντη Ν. Ειδική Παθολογική Ανατομική Μέρος 1. Ιωάννινα: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων; 1999.
10. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. Physiol Rev 1999;79(3):917-1017.



11. Clements-Jewery H, Hearse DJ, Curtis MJ. Phase 2 ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction: a neglected target for therapeutic antiarrhythmic drug development and for safety pharmacology evaluation. *Br J Pharmacol* 2005;145(5):551-564.
12. Janse M. OT. Mechanisms of Ischemia- induced Arrhythmias. In: Zipes DP, J, ed. *CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY: from cell to bedside*. 2nd ed. Philadelphia Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1995:489- 496.
13. Topol EJ. *Comprehensive Cardiovascular Medicine*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers; 1998.
14. ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ ΜΙ. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ. ΤΡΙΤΗ ed. ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ; 1995.
15. Zaza A. *An Introduction to Cardiac Electrophysiology*. 1 ed: Harwood Academic Publishers; 2000.
16. Jalife J DM, Davidenko JM. Ion Channels. In: *Basic Electrophysiology for the Clinician*. Armonk, NY: Futura Publishing Co., Inc; 1999:39- 71.
17. Jalife J DM, Davidenko JM. Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. In: *Basic Electrophysiology for the Clinician*. Armonk, NY: Futura Publishing Co., Inc; 1999:197- 245.
18. Burton FL, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period. *Cardiovasc Res* 2001;50(1):10-23.
19. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J* 2006;151(4):806-812.
20. Thompson CA, Yarzebski J, Goldberg RJ, et al. Changes over time in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute



myocardial infarction: perspectives from the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J* 2000;139(6):1014-1021.

21. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (the MILIS Study). Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size. *Am J Cardiol* 1987;60(10):755-761.

22. Volpi A, Cavalli A, Santoro L, et al. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction--results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) database. *Am J Cardiol* 1998;82(3):265-271.

23. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, et al. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2002;106(3):309-312.

24. Al-Khatib SM, Stebbins AL, Califf RM, et al. Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* 2003;145(3):515-521.

25. Ehlert FA, Goldberger JJ. Cellular and pathophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias in acute ischemia and infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(4 Pt 1):966-975.

26. Huang C, Bao M, Jiang H, Liu J, et al. Differences in the changing trends of monophasic action potential duration and effective refractory period of the ventricular myocardium after myocardial infarction in vivo. *Circ J* 2004;68(12):1205-1209.

27. Siddiqui A, Kowey PR. Sudden death secondary to cardiac arrhythmias: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Cardiol* 2006;21(5):517-525.



28. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions. *Am J Cardiol* 1999;84(9A):11R-19R.
29. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: **EMIAT**. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349(9053):667-674.
30. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348(9019):7-12.
31. Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9247):2052-2058.
32. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997;35(1):13-29.
33. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100(19):2025-2034.
34. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: **CAMIAT**. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997;349(9053):675-682.
35. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994;344(8921):493-498.



36. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333(2):77-82.
37. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(3):225-237.
38. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, et al. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997;96(9):2823-2829.
39. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997;350(9089):1417-1424.
40. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121(7):529-535.
41. Milberg P, Ramtin S, Monnig G, et al. Comparison of the in vitro electrophysiologic and proarrhythmic effects of amiodarone and sotalol in a rabbit model of acute atrioventricular block. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44(3):278-286.
42. van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001;104(22):2722-2727.
43. Kowey PR, Levine JH, Herre JM, et al. Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent,



hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1995;92(11):3255-3263.

44. Schwartz A, Shen E, Morady F, et al. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone in patients with depressed left ventricular function and recurrent ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983;106(4 Pt 2):848-856.

45. 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(24):2481-2488.

46. Singh BN, Venkatesh N, Nademanee K, et al. The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31(4):249-280.

47. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22(2):240-254.

48. Roden D. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*: The McGraw-Hill Companies; 2001.

49. Mitchell LB, Wyse DG, Gillis AM, et al. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation. Time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. *Circulation* 1989;80(1):34-42.

50. Aanderud S, Sundsfjord J, Aarbakke J. Amiodarone inhibits the conversion of thyroxine to triiodothyronine in isolated rat hepatocytes. *Endocrinology* 1984;115(4):1605-1608.

51. Sogol PB, Hershman JM, Reed AW, et al. The effects of amiodarone on serum thyroid hormones and hepatic thyroxine 5'-monodeiodination in rats. *Endocrinology* 1983;113(4):1464-1469.



52. Krenning EP, Docter R, Bernard B, et al. Decreased transport of thyroxine (T₄), 3,3',5-triiodothyronine (T₃) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT₃) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Lett* 1982;140(2):229-233.
53. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126(1):63-73.
54. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, et al. Amiodarone and thyroid hormone action. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22(3):257-264.
55. Pitsiavas V, Smerdely P, Li M, et al. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. *Eur J Endocrinol* 1997;137(1):89-98.
56. Varbiro G, Toth A, Tapodi A, et al. Concentration dependent mitochondrial effect of amiodarone. *Biochem Pharmacol* 2003;65(7):1115-1128.
57. Di Matola T, D'Ascoli F, Fenzi G, et al. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4323-4330.
58. Vitale M, Di Matola T, D'Ascoli F, et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 2000;141(2):598-605.
59. Chen F, Wetzel GT, Cho P, et al. Mechanisms of amiodarone-induced inhibition of Ca²⁺ current in isolated neonatal rabbit ventricular myocytes. *J Investig Med* 1996;44(9):583-589.
60. Varro A, Virag L, Papp JG. Comparison of the chronic and acute effects of amiodarone on the calcium and potassium currents in rabbit isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1996;117(6):1181-1186.



61. Kamiya K, Nishiyama A, Yasui K, et al. Short- and long-term effects of amiodarone on the two components of cardiac delayed rectifier K(+) current. *Circulation* 2001;103(9):1317-1324.
62. Watanabe Y, Matsuoka I, Kimura J. Chronic administration of amiodarone does not affect Na⁺/Ca²⁺ exchange current in guinea pig cardiac ventricular myocytes. *Jpn J Pharmacol* 2002;90(1):21-27.
63. Bertran GC, Biagetti MO, Valverde ER, et al. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on the inward rectifying potassium current (I_{K1}) in rabbit ventricular myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(6):914-920.
64. Ikeda N, Nademanee K, Kannan R, et al. Electrophysiologic effects of amiodarone: experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. *Am Heart J* 1984;108(4 Pt 1):890-898.
65. Morady F, DiCarlo LA, Jr., Krol RB, et al. Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction and ventricular tachycardia induction. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(1):148-157.
66. Sager PT, Uppal P, Follmer C, et al. Frequency-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in humans. *Circulation* 1993;88(3):1063-1071.
67. Singh BN, Vaughan Williams EM. The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 1970;39(4):657-667.
68. Merot J, Charpentier F, Poirier JM, et al. Effects of chronic treatment by amiodarone on transmural heterogeneity of canine ventricular repolarization in vivo: interactions with acute sotalol. *Cardiovasc Res* 1999;44(2):303-314.
69. Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Rosen MR. Chronic in vivo and in vitro effects of amiodarone on guinea pig hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278(2):906-912.



70. Lambert C, Cardinal R, Vermeulen M, et al. Lack of relation between the ventricular refractory period prolongation by amiodarone and the thyroid state in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;242(1):320-325.
71. Winslow E, Marshall RJ, Hope FG. Effects of diet-induced hypokalaemia on the antiarrhythmic and electrophysiological actions of prolonged oral treatment with either amiodarone or disopyramide in the anaesthetised rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(3):267-275.
72. Gallagher JD, Bianchi J, Gessman LJ. A comparison of the electrophysiologic effects of acute and chronic amiodarone administration on canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(5):723-729.
73. Papp JG, Nemeth M, Krassoi II, et al. Differential Electrophysiologic Effects of Chronically Administered Amiodarone on Canine Purkinje Fibers versus Ventricular Muscle. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996;1(4):287-296.
74. Huikuri HV, Yli-Mayry S. Frequency dependent effects of d-sotalol and amiodarone on the action potential duration of the human right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(11 Pt 2):2103-2107.
75. Kodama I, Suzuki R, Kamiya K, et al. Effects of long-term oral administration of amiodarone on the electromechanical performance of rabbit ventricular muscle. *Br J Pharmacol* 1992;107(2):502-509.
76. Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, et al. Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res* 1990;66(2):259-270.
77. Freedman RA, Swerdlow CD, Echt DS, et al. Facilitation of ventricular tachyarrhythmia induction by isoproterenol. *Am J Cardiol* 1984;54(7):765-770.



78. Sager PT, Follmer C, Uppal P, et al. The effects of beta-adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiologic actions of amiodarone and sotalolol in humans. *Circulation* 1994;90(4):1811-1819.
79. Sicouri S, Moro S, Litovsky S, et al. Chronic amiodarone reduces transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8(11):1269-1279.
80. Berman ND, Wang LY, Ogilvie RI. The cellular electropharmacology of mexiletine in papillary muscles of guinea pigs chronically treated with amiodarone. *Can J Cardiol* 1992;8(1):69-77.
81. Lacroix D, Sautiere K, Adamantidis M, et al. Chronic amiodarone effects on epicardial conduction and repolarization in the isolated porcine heart. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(7):1133-1143.
82. Franz MR, Chin MC, Sharkey HR, et al. A new single catheter technique for simultaneous measurement of action potential duration and refractory period in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(4):878-886.
83. Franz MR, Costard A. Frequency-dependent effects of quinidine on the relationship between action potential duration and refractoriness in the canine heart in situ. *Circulation* 1988;77(5):1177-1184.
84. Lee RJ, Liem LB, Cohen TJ, et al. Relation between repolarization and refractoriness in the human ventricle: cycle length dependence and effect of procainamide. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(3):614-618.
85. Kato R, Venkatesh N, Kamiya K, et al. Electrophysiologic effects of desethylamiodarone, an active metabolite of amiodarone: comparison with amiodarone during chronic administration in rabbits. *Am Heart J* 1988;115(2):351-359.



86. Kirchhof P, Degen H, Franz MR, et al. Amiodarone-induced postrepolarization refractoriness suppresses induction of ventricular fibrillation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305(1):257-263.
87. Kodama I, Kamiya K, Honjo H, et al. Acute and chronic effects of amiodarone on mammalian ventricular cells. *Jpn Heart J* 1996;37(5):719-730.
88. Guo W, Kamiya K, Toyama J. Evidences of antagonism between amiodarone and triiodothyronine on the K⁺ channel activities of cultured rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29(2):617-627.
89. Bosch RF, Li GR, Gaspo R, et al. Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289(1):156-165.
90. Nattel S. The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(2):272-282.
91. Harvey RD, Hume JR. Autonomic regulation of delayed rectifier K⁺ current in mammalian heart involves G proteins. *Am J Physiol* 1989;257(3 Pt 2):H818-823.
92. Yang T, Kanki H, Roden DM. Phosphorylation of the IKs channel complex inhibits drug block: novel mechanism underlying variable antiarrhythmic drug actions. *Circulation* 2003;108(2):132-134.
93. Lu Z, Kamiya K, Opthof T, et al. Density and kinetics of I(Kr) and I(Ks) in guinea pig and rabbit ventricular myocytes explain different efficacy of I(Ks) blockade at high heart rate in guinea pig and rabbit: implications for arrhythmogenesis in humans. *Circulation* 2001;104(8):951-956.
94. Balse JR, Bennett PB, Hondeghem LM, et al. Suppression of time-dependent outward current in guinea pig ventricular myocytes. Actions of quinidine and amiodarone. *Circ Res* 1991;69(2):519-529.



95. Gray DF, Mihailidou AS, Hansen PS, et al. Amiodarone inhibits the Na(+)-K+ pump in rabbit cardiac myocytes after acute and chronic treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284(1):75-82.
96. Pitt AD, Fernandes C, Bewick NL, et al. Chronic amiodarone-induced inhibition of the Na+-K+ pump in rabbit cardiac myocytes is thyroid-dependent: comparison with dronedarone. *Cardiovasc Res* 2003;57(1):101-108.
97. Gotzsche LB. Beta-adrenergic receptors, voltage-operated Ca(2+)-channels, nuclear triiodothyronine receptors and triiodothyronine concentration in pig myocardium after long-term low-dose amiodarone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129(4):337-347.
98. Liu PM, Zhang XM, Wu W, et al. Comparison of cardiac electrophysiologic effects of experimental hypothyroidism and chronic oral amiodarone administration in dogs. *Chin Med J (Engl)* 1994;107(5):375-379.
99. Yin YL, Perret GY, Nicolas P, et al. In vivo effects of amiodarone on cardiac beta-adrenoceptor density and heart rate require thyroid hormones. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(4):541-545.
100. Bagchi N, Brown TR, Schneider DS, et al. Effect of amiodarone on rat heart myosin isoenzymes. *Circ Res* 1987;60(4):621-625.
101. Forini F, Nicolini G, Balzan S, et al. Amiodarone inhibits the 3,5,3'-triiodothyronine-dependent increase of sodium/potassium adenosine triphosphatase activity and concentration in human atrial myocardial tissue. *Thyroid* 2004;14(7):493-499.
102. Wiegand V, Wagner G, Kreuzer H. Hypothyroid-like effect of amiodarone in the ventricular myocardium of the rat. *Basic Res Cardiol* 1986;81(5):482-488.



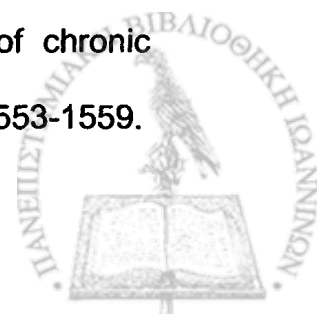
103. Vassy R, Starzec A, Yin Y, et al. Amiodarone has exclusively non-genomic action on cardiac beta-adrenoceptor regulation. *Eur J Pharmacol* 2000;408(3):227-232.
104. Drvota V, Haggblad J, Blange I, et al. The effect of amiodarone on the beta-adrenergic receptor is due to a downregulation of receptor protein and not to a receptor-ligand interaction. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255(2):515-520.
105. Patterson E, Schlafer M, Walden KM, et al. Changes in cardiac muscle function and biochemistry produced by long-term amiodarone and amiodarone + triiodothyronine administration in the rabbit. *Pharmacology* 1987;35(3):130-140.
106. Talajic M, Nattel S, Davies M, et al. Attenuation of class 3 and sinus node effects of amiodarone by experimental hypothyroidism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(3):447-450.
107. Drvota V, Blange I, Haggblad J, et al. Desethylamiodarone prolongation of cardiac repolarization is dependent on gene expression: a novel antiarrhythmic mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(4):654-661.
108. Lindenmeyer M, Sporri S, Staubli M, et al. Does amiodarone affect heart rate by inhibiting the intracellular generation of triiodothyronine from thyroxine? *Br J Pharmacol* 1984;82(1):275-280.
109. Perret G, Yin YL, Nicolas P, et al. Amiodarone decreases cardiac beta-adrenoceptors through an antagonistic effect on 3,5,3' triiodothyronine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(4):473-478.
110. Staubli M, Studer H. The effects of amiodarone on the electrocardiogram of the guinea-pig are not explained by interaction with thyroid hormone metabolism alone. *Br J Pharmacol* 1986;88(2):405-410.



111. Meese R, Smitherman TC, Croft CH, et al. Effect of peripheral thyroid hormone metabolism on cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1985;55(6):849-851.
112. Schroder-van der Elst JP, van der Heide D. Thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, and 3,3',5'-triiodothyronine concentrations in several tissues of the rat: effects of amiodarone and desethylamiodarone on thyroid hormone metabolism [corrected]. *Endocrinology* 1990;127(4):1656-1664.
113. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur J Endocrinol* 2001;145(1):59-64.
114. Latham KR, Sellitti DF, Goldstein RE. Interaction of amiodarone and desethylamiodarone with solubilized nuclear thyroid hormone receptors. *J Am Coll Cardiol* 1987;9(4):872-876.
115. Gotzsche LB, Orskov H. Cardiac triiodothyronine nuclear receptor binding capacities in amiodarone-treated, hypo- and hyperthyroid rats. *Eur J Endocrinol* 1994;130(3):281-290.
116. Drvota V, Bronnegard M, Hagglad J, et al. Downregulation of thyroid hormone receptor subtype mRNA levels by amiodarone during catecholamine stress in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;211(3):991-996.
117. Shahrara S, Drvota V. Thyroid hormone alpha1 and beta1 receptor mRNA are downregulated by amiodarone in mouse myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34(2):261-267.
118. Stoykov I, van Beeren HC, Moorman AF, et al. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components. *Eur J Endocrinol* 2007;156(6):695-702.



119. Winslow E, Campbell JK, Barron E. Effects of amiodarone on cardiac electrophysiology and inducibility of arrhythmias in chronically infarcted dogs: late arrhythmias, haemodynamics, and sympatholytic actions. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(6):896-904.
120. Dussailant G, Jalil JE, Cespedes C. Amiodarone protection against myocardial injury and fibrosis induced by isoprenaline is abolished by thyroid hormone. *Cardiovasc Res* 1994;28(7):1008-1013.
121. Bjornerheim R, Froysaker T, Hansson V. Effects of chronic amiodarone treatment on human myocardial beta adrenoceptor density and adenylate cyclase response. *Cardiovasc Res* 1991;25(6):503-509.
122. Hartong R, Wiersinga WM, Plomp TA. Amiodarone reduces the effect of T3 on beta adrenergic receptor density in rat heart. *Horm Metab Res* 1990;22(2):85-89.
123. El-Ani D, Jacobson KA, Shainberg A. Regulation of A1 adenosine receptors by amiodarone and electrical stimulation in rat myocardial cells in vitro. *Biochem Pharmacol* 1997;54(5):583-587.
124. Du XJ, Esler MD, Dart AM. Sympatholytic action of intravenous amiodarone in the rat heart. *Circulation* 1995;91(2):462-470.
125. Haikerwal D, Dart AM, Little PJ, et al. Identification of a novel, inhibitory action of amiodarone on vesicular monoamine transport. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288(2):834-837.
126. Haikerwal D, Du XJ, Turner A, et al. Presynaptic antisympathetic action of amiodarone and its metabolite desethylamiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33(2):309-315.
127. Kaye DM, Dart AM, Jennings GL, et al. Antiadrenergic effect of chronic amiodarone therapy in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1553-1559.



128. Dias Da Silva VJ, Gnecci-Ruscione T, Lavelli B, et al. Opposite effects of iv amiodarone on cardiovascular vagal and sympathetic efferent activities in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283(2):R543-548.
129. Le Bouter S, El Harchi A, Marionneau C, et al. Long-term amiodarone administration remodels expression of ion channel transcripts in the mouse heart. *Circulation* 2004;110(19):3028-3035.
130. Tachikawa H, Kodama M, Watanabe K, et al. Amiodarone improves cardiac sympathetic nerve function to hold norepinephrine in the heart, prevents left ventricular remodeling, and improves cardiac function in rat dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005;111(7):894-899.
131. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, et al. Amiodarone protects cardiac myocytes against oxidative injury by its free radical scavenging action. *Circulation* 1999;100(7):690-692.
132. Traupe T, Lang M, Ortmann J, et al. Amiodarone acutely inhibits vascular activity of endothelin-converting enzymes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44 Suppl 1:S113-116.
133. Guiraudou P, Pucheu SC, Gayraud R, et al. Involvement of nitric oxide in amiodarone- and dronedarone-induced coronary vasodilation in guinea pig heart. *Eur J Pharmacol* 2004;496(1-3):119-127.
134. Riva E, Hearse DJ. Anti-arrhythmic effects of amiodarone and desethylamiodarone on malignant ventricular arrhythmias arising as a consequence of ischaemia and reperfusion in the anaesthetised rat. *Cardiovasc Res* 1989;23(4):331-339.



135. Nattel S, Davies M, Quantz M. The antiarrhythmic efficacy of amiodarone and desethylamiodarone, alone and in combination, in dogs with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988;77(1):200-208.
136. Stark G, Stark U, Windisch M, et al. Comparison of acute electrophysiological effects of amiodarone and its metabolite desethylamiodarone in Langendorff perfused guinea pig hearts. *Basic Res Cardiol* 1991;86(2):136-147.
137. Talajic M, DeRoode MR, Nattel S. Comparative electrophysiologic effects of intravenous amiodarone and desethylamiodarone in dogs: evidence for clinically relevant activity of the metabolite. *Circulation* 1987;75(1):265-271.
138. Bakker O, van Beeren HC, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a noncompetitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone beta 1-receptor protein. *Endocrinology* 1994;134(4):1665-1670.
139. Kishida S, Nakajima T, Ma J, et al. Amiodarone and N-desethylamiodarone enhance endothelial nitric oxide production in human endothelial cells. *Int Heart J* 2006;47(1):85-93.
140. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):15D-26D.
141. Van Beeren HC, Jong WM, Kaptein E, et al. Dronerone acts as a selective inhibitor of 3,5,3'-triiodothyronine binding to thyroid hormone receptor-alpha1: in vitro and in vivo evidence. *Endocrinology* 2003;144(2):552-558.
142. Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24(16):1481-1487.
143. Zareba KM. Dronedarone: A new antiarrhythmic agent. *Drugs Today (Barc)* 2006;42(2):75-86.



144. Aimond F, Beck L, Gautier P, et al. Cellular and in vivo electrophysiological effects of dronedarone in normal and postmyocardial infarcted rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292(1):415-424.
145. emea. Withdrawal Public Assessment Report Of the Marketing Authorisation Application for Multaq (Dronedarone). In. London: emea; 2006.
146. Djandjighian L, Planchenault J, Finance O, et al. Hemodynamic and antiadrenergic effects of dronedarone and amiodarone in animals with a healed myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(3):376-383.
147. Pantos C, Mourouzis I, Delbruyere M, et al. Effects of dronedarone and amiodarone on plasma thyroid hormones and on the basal and postischemic performance of the isolated rat heart. *Eur J Pharmacol* 2002;444(3):191-196.
148. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007.
149. Finance O, Manning A, Chatelain P. Effects of a new amiodarone-like agent, SR 33589, in comparison to amiodarone, D,L-sotalol, and lignocaine, on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anesthetized pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(4):570-576.
150. Manning A, Thisse V, Hodeige D, et al. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: electrophysiological effects in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(2):252-261.
151. Gautier P, Guillemare E, Marion A, et al. Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(2):191-202.



152. 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(22):2276-2281.
153. Lalevee N, Nargeot J, Barrere-Lemaire S, et al. Effects of amiodarone and dronedarone on voltage-dependent sodium current in human cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(8):885-890.
154. Varro A, Takacs J, Nemeth M, et al. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *Br J Pharmacol* 2001;133(5):625-634.
155. Verduyn SC, Vos MA, Leunissen HD, et al. Evaluation of the acute electrophysiologic effects of intravenous dronedarone, an amiodarone-like agent, with special emphasis on ventricular repolarization and acquired torsade de pointes arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33(2):212-222.
156. Hodeige D, Heyndrickx JP, Chatelain P, et al. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. *Eur J Pharmacol* 1995;279(1):25-32.
157. Chatelain P, Meysmans L, Matteazzi JR, et al. Interaction of the antiarrhythmic agents SR 33589 and amiodarone with the beta-adrenoceptor and adenylate cyclase in rat heart. *Br J Pharmacol* 1995;116(3):1949-1956.
158. Rochetaing A, Barbe C, Kreher P. Beneficial effects of amiodarone and dronedarone (SR 33589b), when applied during low-flow ischemia, on arrhythmia and functional parameters assessed during reperfusion in isolated rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38(4):500-511.



159. Pantos C, Mourouzis I, Malliopolou V, et al. Dronedarone administration prevents body weight gain and increases tolerance of the heart to ischemic stress: a possible involvement of thyroid hormone receptor alpha1. *Thyroid* 2005;15(1):16-23.
160. Opitz CF, Mitchell GF, Pfeffer MA, et al. Arrhythmias and death after coronary artery occlusion in the rat. Continuous telemetric ECG monitoring in conscious, untethered rats. *Circulation* 1995;92(2):253-261.
161. Bolli R, Fisher DJ, Entman ML. Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Am Heart J* 1986;111(2):261-270.
162. Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1987;21(10):737-746.
163. Ελαιόπουλος Δ MM, Νιοκου Δ, Χατζηστέργος Κ, et al. Σύγκριση πέντε πειραματικών προτύπων χρονίου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε επίμυες. In: 24ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιολογίας; 2003; Ρόδος: Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση; 2003. p. 23.
164. Selye H BE, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat.
165. Hu K, Gaudron P, Anders HJ, et al. Chronic effects of early started angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin AT1-receptor subtype blockade in rats with myocardial infarction: role of bradykinin. *Cardiovasc Res* 1998;39(2):401-412.
166. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988;22(7):447-455.



167. Franz MR. Current status of monophasic action potential recording: theories, measurements and interpretations. *Cardiovasc Res* 1999;41(1):25-40.
168. Franz MR. Bridging the gap between basic and clinical electrophysiology: what can be learned from monophasic action potential recordings? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5(8):699-710.
169. Franz M, Schottler M, Schaefer J, et al. Simultaneous recording of monophasic action potentials and contractile force from the human heart. *Klin Wochenschr* 1980;58(24):1357-1359.
170. Franz MR. Long-term recording of monophasic action potentials from human endocardium. *Am J Cardiol* 1983;51(10):1629-1634.
171. Baltogiannis GG, Tsalikakis DG, Mitsi AC, et al. Endothelin receptor--a blockade decreases ventricular arrhythmias after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res* 2005;67(4):647-654.
172. Tsalikakis DG, Michalis LK. Automated system for the analysis of heart monophasic action potentials. *Comput Cardiol* 2003;30:339-342.
173. Kurz RW, Mohabir R, Ren XL, et al. Ischaemia induced alternans of action potential duration in the intact-heart: dependence on coronary flow, preload and cycle length. *Eur Heart J* 1993;14(10):1410-1420.
174. Hoffman BF, Cranefield PF, Lipeschkin E, et al. Comparison of cardiac monophasic action potentials recorded by intracellular and suction electrodes. *Am J Physiol* 1959;196(6):1297-1301.
175. Ino T, Karagueuzian HS, Hong K, et al. Relation of monophasic action potential recorded with contact electrode to underlying transmembrane action potential properties in isolated cardiac tissues: a systematic microelectrode validation study. *Cardiovasc Res* 1988;22(4):255-264.



176. Franz MR, Burkhoff D, Spurgeon H, et al. In vitro validation of a new cardiac catheter technique for recording monophasic action potentials. *Eur Heart J* 1986;7(1):34-41.
177. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res* 1979;44(4):503-512.
178. Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, et al. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J* 1981;101(5):593-600.
179. Nachlas MM, Shnitka TK. Macroscopic identification of early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity. *Am J Pathol* 1963;42:379-405.
180. Vivaldi MT, Kloner RA, Schoen FJ. Triphenyltetrazolium staining of irreversible ischemic injury following coronary artery occlusion in rats. *Am J Pathol* 1985;121(3):522-530.
181. Ytrehus K, Liu Y, Tsuchida A, et al. Rat and rabbit heart infarction: effects of anesthesia, perfusate, risk zone, and method of infarct sizing. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt 2):H2383-2390.
182. Wellens HJ. Cardiac arrhythmias: the quest for a cure: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(6):1155-1163.
183. Khan MH. Oral class III antiarrhythmics: what is new? *Curr Opin Cardiol* 2004;19(1):47-51.
184. Iervasi G, Clerico A, Bonini R, et al. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):275-280.
185. Franklyn JA, Gammage MD, Ramsden DB, et al. Thyroid status in patients after acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 1984;67(6):585-590.



186. Ojamaa K, Kenessey A, Shenoy R, et al. Thyroid hormone metabolism and cardiac gene expression after acute myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279(6):E1319-1324.
187. Thomas D, Kathofer S, Zhang W, et al. Acute effects of dronedarone on both components of the cardiac delayed rectifier K⁺ current, HERG and KvLQT1/minK potassium channels. *Br J Pharmacol* 2003;140(5):996-1002.
188. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Chronic and acute effects of dronedarone on the action potential of rabbit atrial muscle preparations: comparison with amiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39(5):677-684.
189. Cheng JH, Kodama I. Two components of delayed rectifier K⁺ current in heart: molecular basis, functional diversity, and contribution to repolarization. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25(2):137-145.
190. Apkon M, Nerbonne JM. Characterization of two distinct depolarization-activated K⁺ currents in isolated adult rat ventricular myocytes. *J Gen Physiol* 1991;97(5):973-1011.
191. Rees SA, Curtis MJ. Selective IK blockade as an antiarrhythmic mechanism: effects of UK66,914 on ischaemia and reperfusion arrhythmias in rat and rabbit hearts. *Br J Pharmacol* 1993;108(1):139-145.
192. Kadoya M, Konishi T, Tamamura T, et al. Electrophysiological effects of amiodarone on isolated rabbit heart muscles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7(4):643-648.
193. Priori SG, Napolitano C. Intracellular calcium handling dysfunction and arrhythmogenesis: a new challenge for the electrophysiologist. *Circ Res* 2005;97(11):1077-1079.



194. Horacek T, Neumann M, von Mutius S, et al. Nonhomogeneous electrophysiological changes and the bimodal distribution of early ventricular arrhythmias during acute coronary artery occlusion. *Basic Res Cardiol* 1984;79(6):649-667.
195. Mohabir R, Franz MR, Clusin WT. In vivo electrophysiological detection of myocardial ischemia through monophasic action potential recording. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34(1):15-28.
196. Nattel S, Talajic M, Fermini B, et al. Amiodarone: Pharmacology, clinical actions and relationships between them. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;3:266-280.
197. Rakita L, Sobol SM. Amiodarone in the treatment of refractory ventricular arrhythmias. Importance and safety of initial high-dose therapy. *Jama* 1983;250(10):1293-1295.
198. Andreasen F, Agerbaek H, Bjerregaard P, et al. Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;19(4):293-299.
199. Desai AD, Chun S, Sung RJ. The role of intravenous amiodarone in the management of cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med* 1997;127(4):294-303.
200. Nagasawa Y, Chen J, Hashimoto K. Antiarrhythmic properties of a prior oral loading of amiodarone in in vivo canine coronary ligation/reperfusion-induced arrhythmia model: comparison with other class III antiarrhythmic drugs. *J Pharmacol Sci* 2005;97(3):393-399.
201. Escoubet B, Coumel P, Poirier JM, et al. Suppression of arrhythmias within hours after a single oral dose of amiodarone and relation to plasma and myocardial concentrations. *Am J Cardiol* 1985;55(6):696-702.



202. Deharo JC, Durand A, Macaluso G, et al. Clinical electrophysiologic effects of a single high oral dose of amiodarone. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11(3):275-280.
203. Coumel P, Lucet V, Do Ngoc D. The use of amiodarone in children. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6(5 Pt 1):930-939.
204. Plomp TA, Wiersinga WM, Van Rossum JM, et al. Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone and desethylamiodarone in rats after oral administration. *In Vivo* 1987;1(5):265-279.
205. Escoubet B, Jaillon P, Berger Y, et al. Amiodarone and N-desethylamiodarone concentrations in plasma, red blood cells, and myocardium after a single oral dose: relation to hemodynamic effects in surgical patients. *Am Heart J* 1986;111(2):280-285.
206. Rooney RT, Marjic J, Stommel KA, et al. Additive cardiac depression by volatile anesthetics in isolated hearts after chronic amiodarone treatment. *Anesth Analg* 1995;80(5):917-924.

