

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Π.Ε. Βάρδας

ΣΤΑΥΡΟΣ Ι. ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΑΚΗΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

**ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΗΣ
ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΣΕ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΠΑΦΑΙΝΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΩΝ.**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2002

ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΗΣ

ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΣΕ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Η
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΠΑΦΑΙΝΟΝΗΣ ΣΤΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ
ΚΟΛΠΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΟΙΛΙΩΝ.**

ΣΤΑΥΡΟΣ Ι. ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΑΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΠΑ.Γ.Ν.Η.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Ε. ΒΑΡΔΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΓΝΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2002

Στους Γονείς μου

Στον Γιάννη και την Ελένη

Ευχαριστίες

Η παρουσιαζόμενη διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρήτης.

Θεωρώ χρέος μου να επισημάνω ότι στην ολοκλήρωση της μελέτης υπήρξε αμέριστη συμπαράσταση και συμμετοχή εκ μέρους πολλών μελών της κλινικής μας, τους οποίους θερμά ευχαριστώ.

Ιδιαίτερος επιθυμώ να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Κλινικής, **Καθηγητή κ. Π. Ε. Βάρδα**, όχι μόνο για την αμέριστη συμπαράστασή του στην μελέτη αυτή, αλλά και διότι έχει συμβάλλει αποφασιστικά στη διαμόρφωση ενός ακαδημαϊκού και ερευνητικού περιβάλλοντος, όπου διαμορφώθηκε και αναπτύχθηκε αντίστοιχα και η δική μου ακαδημαϊκή παρουσία.

Ευχαριστώ ιδιαίτερος επίσης τον αγαπητό μου συνάδελφο κ. **Εμμ. Σημαντηράκη**, που η πολύτιμη συμβολή του βοήθησε σημαντικά στην ολοκλήρωση αυτού του πονήματος.

Την κ. **Μ. Μαρκέτου**, και τους κ.κ. **Κ. Βαρδάκη, Ν. Κλαψινό, Γ. Κοχιαδάκη, Φρ. Παρθενάκη, Ε. Μανιό, Ε. Σκαλίδη, Ε. Κανουπάκη, Ν. Ηγουμενίδη**, και τον βιοστατιστικό **Γρ. Χλουβεράκη**, ευχαριστώ θερμά γιατί υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευχάριστοι στην συνεργασία μας.

Ακόμη ευχαριστώ το νοσηλευτικό προσωπικό της Καρδιολογικής κλινικής για την αμέριστη συμπαράσταση του στο έργο μου.

Τέλος, επιθυμώ να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	12
1. ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ	13
1.1. Εισαγωγή	13
1.2. Μέθοδοι για παρατεταμένες και πολλαπλές μετρήσεις των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων.	14
1.3. Κιρκάδια διακύμανση της κοιλιακής και της κολπικής ανερέθιστης περιόδου	16
1.4. Βιβλιογραφία κεφαλαίου 1	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	22
2. ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ	23
2.1. Δυσχέρειες στην μελέτη του κιρκάδιου προτύπου των αρρυθμιών.	23
2.2. Μηχανισμοί του κιρκάδιου ρυθμού των Αρρυθμιών.	26
2.2.1. Υπερκοιλιακές Ταχυκαρδίες	31
2.2.2. Κοιλιακές αρρυθμίες	34
2.2.2.1. Κοιλιακές εκτακτοσυστολές	34
2.2.2.2. Κοιλιακή ταχυκαρδία	38
2.3. Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 2	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	47
3. ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΤΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ	48
3.1. Επιδημιολογία	48
3.2. Παθοφυσιολογία	50
3.3. Κλινικές μελέτες	52
3.4. Θεραπευτική σημασία	56
3.5. Συμπεράσματα	59
3.6. Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 3	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	66
4. ΠΡΟΠΑΦΑΙΝΟΝΗ: ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ	67
4.1. Εισαγωγή	67
4.2. Αιμοδυναμικές δράσεις	69
4.3. Φαρμακοκινητική	69
4.4. Δοσολογία και χορήγηση	70
4.5. Ενδείξεις	70
4.6. Παρενέργειες	71
4.7. Επίδραση στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας	72
4.8. Βιβλιογραφία κεφαλαίου 4	74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	77
5. ΚΟΛΠΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ ΣΕ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ. ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	78
5.1. Εισαγωγή	78
5.2. Μέθοδοι	80
5.2.1. Ερευνητικό Πρωτόκολλο	80
5.2.2. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη	81
5.2.3. Ανάλυση μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας	82
5.2.4. Στατιστική ανάλυση	83
5.3. Αποτελέσματα	83
5.3.1. Κιρκάδια μεταβολή στην κολπική και κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο	84
5.3.2. Κιρκάδια μεταβολή στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας	87
5.4. Συζήτηση	89
5.4.1. Κιρκάδια μεταβολή στην κολπική ανερέθιστη περίοδο	89
5.4.2. Κιρκάδια μεταβολή στην κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο	92
5.4.3. Κλινικές εφαρμογές	93
5.4.4. Περιορισμοί της μελέτης	93
5.5. Συμπεράσματα	94
5.6. Βιβλιογραφία κεφαλαίου 5	95
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	99
6. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΠΑΦΑΙΝΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΠΛΟΕΣΤΙΑΚΟ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ	100
6.1. Εισαγωγή	100
6.2. Μέθοδοι	102
6.2.1. Ρύθμιση των βηματοδοτών	102
6.2.2. Ερευνητικό πρωτόκολλο	103
6.2.3. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη	103
6.2.4. Χορήγηση προπαφαινόνης	104
6.3. Αποτελέσματα	104
6.3.1. Κιρκάδια μεταβολή στην κολπική και κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο πριν την λήψη προπαφαινόνης	105
6.3.2. Κιρκάδια μεταβολή στην κολπική και κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο μετά την λήψη προπαφαινόνης	105
6.4. Συζήτηση	108
6.4.1. Περιορισμοί της μελέτης	109
6.5. Συμπεράσματα	110
6.6. Βιβλιογραφία κεφαλαίου 6	111
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	115
7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	116

...καὶ ἐρῶ τῇ ψυχῇ μου· ψυχὴ, ἔχεις πολλὰ ἀγαθὰ
 κείμενα εἰς ἔτη πολλά· ἀναπαύου, φάγε, πίε, εὐφραίνου.

εἶπε δὲ αὐτῷ ὁ Θεός· ἄφρον, ταύτῃ τῇ νυκτὶ τὴν ψυχὴν

σου ἀπαιτοῦσιν ἀπὸ σοῦ· ἃ δὲ ἠτοίμασας τίνι ἔσται;

Κατὰ Λουκᾶν Ιβ-19,20

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τίποτα δεν είναι πιο σίγουρο στη διάρκεια του 24ώρου από την ανατολή και την δύση του ήλιου. Αυτή η νυχθημέρια διακύμανση του φωτός και του σκότους και η εναλλαγή του ύπνου και της εγρήγορσης είναι θεμελιώδης για την κατανόηση των βιολογικών μας διεργασιών.

Σχεδόν όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν αναπτύξει βιολογικούς ρυθμούς συνδεδεμένους με τους κύκλους, ημέρα-νύχτα, σκοτάδι-φως. Το εσωτερικό ρολόι, ο σταθμός ελέγχου-ρύθμισης του κικκάδιου ρυθμού του σώματος, είναι ο υπερχιασματικός πυρήνας, μια μικρή δομή (70.000 νευρώνες) που εδράζεται στον υποθάλαμο¹. Ευρισκόμενος πάνω από το οπτικό χίασμα, ο πυρήνας αυτός επεξεργάζεται τα εξωτερικά σήματα, όπως το φως του περιβάλλοντος, καθώς και τα δεδομένα του εγκεφάλου, για να ρυθμίσει μια ποικιλία κυκλικών λειτουργιών, στις οποίες περιλαμβάνονται η θερμοκρασία του σώματος, οι κύκλοι ύπνου/εγρήγορσης, και η έκκριση ορμονών, όπως η κορτιζόλη, η μελατονίνη, η θυροξίνη και η αγγειοτενσίνη. Το φως του περιβάλλοντος μπορεί να «εκπαιδεύει» τον πυρήνα, ο οποίος στην συνέχεια τροποποιεί τις φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού. Ο υπερχιασματικός πυρήνας στους ανθρώπους ρυθμίζει τον 24ωρο εσωτερικό του κύκλο να διαρκεί περίπου 24 ώρες και 11 λεπτά.²

Την τελευταία δεκαπενταετία έχει γίνει πραγματικά κατανοητό πόσο σημαντικός είναι αυτός ο κύκλος για τις διάφορες παθήσεις και ειδικά για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των μυοκαρδιακών

εμφραγμάτων, της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου τις πρωινές ώρες, έχουν τώρα τεκμηριωθεί επαρκώς σε μεγάλες μελέτες. Το γεγονός αυτό αποτελεί ερέθισμα για την καλύτερη κατανόηση της χρονοβιολογίας μας και την περιοδικότητα των κirkάδιων ρυθμών που συμβάλουν σε αυτή την επικράτηση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων τις πρωινές ώρες.³

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι δεν υπάρχει μόνο νυχθημέρια κυκλική κατανομή αλλά επίσης εβδομαδιαία, μηνιαία, και εποχιακή μεταβλητότητα στα στεφανιαία συμβάματα.⁴⁻⁷ Εκείνοι που θεωρούν την Δευτέρα ιδιαίτερα δύσκολη μέρα φαίνεται να έχουν περισσότερο δίκιο από ότι φανταζόταν. Στην μελέτη των Evans και συν (BMJ 2000)⁸, οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο που συνέβησαν εκτός Νοσοκομείου, σε ανθρώπους που δεν είχαν προηγούμενες εισαγωγές για στεφανιαία νόσο την ημέρα αυτή είναι σημαντικά περισσότεροι από τους αναμενόμενους.

Υπάρχει σήμερα μια συνεχώς διογκούμενη βιβλιογραφία πάνω στους δυνητικούς μηχανισμούς για αυτή την κirkάδια κατανομή των συμβαμάτων της στεφανιαίας νόσου. Η γνώση της παθοφυσιολογίας αυτών των μηχανισμών και της διακύμανσής τους είναι σημαντικά για την κατανόηση και το χρονοισμού αλλά και του τύπου της θεραπείας που χρειάζεται για την αποφυγή ανεπιθύμητων επεισοδίων.

Έχουμε κατανοήσει τώρα ότι ένας σημαντικός ρυθμός παραμέτρων όπως η καρδιακή συχνότητα, η αντιδραστικότητα των αγγείων, η συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, ο ηγετολογικός μηχανισμός, οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, όλες παρουσιάζουν κirkάδια μεταβολή όμοια με τις μεταβολές στα καρδιαγγειακά συμβάντα. Μερικές πρόσφατες επίσης μελέτες έχουν επίσης επισημάνει την σημασία των αλλαγών στη θέση του σώματος, της ώρας του ξυπνήματος, της φυσικής δραστηριότητας, του ψυχικού στρες, του θυμού, του φόβου κλπ. ως εκλυτικών παραγόντων καρδιαγγειακών συμβαμάτων που μπορεί να

δρουν σε συνδυασμό με την ημερήσια διακύμανση των αιμοδυναμικών και αιμοστατικών παραμέτρων.

Οι κλινικοί γιατροί έχουν αρχίσει να αντιλαμβάνονται την σημασία των δεδομένων αυτών για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Επιπρόσθετα, τελευταία έχουν αναπτυχθεί χρονοφαρμακολογικά θεραπευτικά συστήματα, με δυνατότητα απελευθέρωσης του φάρμακου στις περιόδους του μέγιστου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η διατριβή αυτή θα ασχοληθεί με την ανάλυση καρδιαγγειακών συμβαμάτων που παρουσιάζουν κιρκάδια κατανομή και ειδικότερα των καρδιακών αρρυθμιών, του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και της ανερέθιστης περιόδου του μυοκαρδίου, σε μια προσπάθεια να ανασκοπήσει την διεθνή βιβλιογραφία και να αποδώσει τις πιο πρόσφατες πληροφορίες σε αυτό τον ταχέως εξελισσόμενο τομέα της καρδιολογίας.

Στο ειδικό της μέρος θα αναλυθεί η μη επεμβατική 24ωρη διερεύνηση της κιρκάδιας μεταβολής της κολπικής και της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου και του συσχετισμού τους με την νυχθημέρια διακύμανση του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος.

Επιπρόσθετα θα εξεταστεί η επίδραση της προπαφαινόνης, ενός ευρέως χρησιμοποιούμενου αντιαρρυθμικού φαρμάκου της ομάδας I_c , στην 24ωρη μεταβολή των μελετούμενων ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων.

Βιβλιογραφία

1. Buijs FM, Hermes MLHJ, Dai J, Scheer F, Kalsbeek A. Circadian organization of the autonomic nervous system. In: *The Nervous System and the Heart*. ter Horst GJ, ed. Humana Press.
2. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999;284:2177–2181
3. Kloner RA, Poole WK, Perritt RL. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population-based analysis of over 220 000 cases. *Circulation*. 1999;100:1630–1634.
4. Sheth T, Nair C, Muller J, Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1916–1919.
5. Phillips DP, Christenfeld N, Ryan NM. An increase in the number of deaths in the United States in the first week of the month. *N Engl J Med*. 1999;341:93–98.
6. Spielberg C, Falkenhahn D, Willich SN, Wegscheider K, Voller H. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *Am Heart J*. 1996;132:579–585
7. Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction: increased Monday risk in the working population. *Circulation*. 1994;90:87–93.[
8. Evans, C., Chalmers, J., Capewell, S., Redpath, A., Finlayson, A., Boyd, J., Pell, J., McMurray, J., Macintyre, K., Graham, L. "I don't like Mondays"---day

of the week of coronary heart disease deaths in Scotland: study of routinely collected data. *BMJ* 2000;320: 218-219

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κirkάδια διακύμανση των οξέων καρδιακών επεισοδίων, έχει βρεθεί από το 1960¹. Μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι η επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου είναι μεγαλύτερη τις πρωινές ώρες^{2,3}. Η κirkάδια διακύμανση στις βιοχημικές παραμέτρους που καθορίζουν την θρομβογενητικότητα^{4,5}, τα στηθαγχικά επεισόδια^{6,7}, και την εμφάνιση οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου^{8,9}, είναι παρόμοια με αυτή του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στην υπόθεση ότι η κirkάδια διακύμανση στην μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι υπεύθυνη για την αυξημένη επίπτωση που έχει παρατηρηθεί στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Ωστόσο οι υποκείμενοι μηχανισμοί του αιφνίδιου θανάτου πιθανώς είναι πολυπαραγοντικοί και σε μερικούς ασθενείς για τον αιφνίδιο θάνατο ευθύνονται κυρίως ηλεκτρικοί παράγοντες ή συνδυασμός ηλεκτρικών ανωμαλιών και μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Καταγραφές με φορητή ΗΚΓφία την στιγμή του θανάτου έδειξαν ότι ο συνήθης καταληκτικός ρυθμός είναι κοιλιακή ταχυκαρδία εκφυλιζόμενη σε κοιλιακή μαρμαρυγή, και συχνά συμβαίνει χωρίς να προϋπάρχει ισχαιμική μεταβολή του ST^{10,11}. Επιπρόσθετα, η συχνότητα των συμπλόκων κοιλιακών αρρυθμιών και η εμφάνιση επιμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι μεγαλύτερες τις πρωινές ώρες όταν υπάρχει η μέγιστη επίπτωση του καρδιακού θανάτου^{12,13}.

Εκτός από τις κοιλιακές όμως αρρυθμίες, οι υπερκοιλιακές τέτοιες που είναι και οι συχνότερες, όπως η ταχυκαρδία από επανείσοδο στον κολποκοιλιακό κόμβο, η κολποκοιλιακή ταχυκαρδία μέσω δεματίου, αλλά και η μεμονωμένη (lone) κολπική

μαρμαρυγή, συμβαίνουν σε νέους κυρίως χωρίς καρδιακή νόσο και δεν μπορεί να σχετίζονται με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Επειδή δε έχει παρατηρηθεί κirkάδια διακύμανση και σε αυτού του είδους τις αρρυθμίες¹⁴, αυτό μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των διαφόρων δομών που συμμετέχουν στην πυροδότηση και διατήρηση των αρρυθμιών αυτών. Αυτές οι δομές είναι οι κόλποι, ο κολποκοιλιακός κόμβος, οι κοιλίες, και τα παραπληρωματικά δεμάτια.

Ως εκ τούτου, η ανάλυση των κirkάδιων αλλαγών στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των δομών αυτών μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση των διακυμάνσεων της εμφάνισης των αρρυθμιών αυτών.

Η μέχρι τώρα γνωστή σε εμάς βιβλιογραφία δεν έχει πολλές μελέτες για την κirkάδια διακύμανση των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων των καρδιακών δομών¹⁵⁻¹⁹. Το γεγονός αυτό οφείλεται μάλλον στις εγγενείς δυσκολίες που παρουσιάζονται στην παρατεταμένη καταγραφή των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων της καρδιάς.

1.2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΕΣ ΚΑΙ ΠΟΛΥΠΛΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ.

Για να εκτιμήσουμε την παρουσία κirkάδιας διακύμανσης στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των διαφόρων καρδιακών δομών, είναι αναγκαία η δυνατότητα να έχουμε παρατεταμένες και σταθερές καταγραφές και βηματοδότηση.

Η κλασική διαγνωστική Ηλεκτροφυσιολογική Μελέτη (ΗΦΜ) περιλαμβάνει:

1. *Τις μετρήσεις των χρόνων αγωγής του Κολποκοιλιακού κόμβου (ΚΚΚ)*
 - a. Το *διάστημα AH* (χρόνος από την έναρξη της ηλεκτρικής δραστηριότητας των κόλπων έως την έναρξη της διέγερσης του δεματίου του His) και
 - b. Το *διάστημα HV* (χρόνος έναρξη της διέγερσης του δεματίου του His έως την έναρξη της κοιλιακής διέγερσης).

2. Τον Υπολογισμό του *χρόνου ανάνηψης του Φλεβοκόμβου (SNRT)*
3. *Προσδιορισμός των ανερέθιστων περιόδων*
 - a. Κόλπου
 - b. Κολποκοιλιακού κόμβου
 - c. Κοιλίας
 - d. Παραπληρωματικού δεματίου (αν υπάρχει).

Η μελέτη θα πρέπει ακόμα να περιλαμβάνει έλεγχο για την παρουσία διπλής κολποκοιλιακής οδού ή παραπληρωματικού δεματίου και, αν υπάρχουν πρέπει να γίνεται προσπάθεια εισαγωγής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας με προγραμματισμένα έκτοπα ερεθίσματα.

Για να γίνουν όλα αυτά πρέπει να τοποθετηθεί ένα τετραπολικό ηλεκτρόδιο στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας για βηματοδότηση. Άλλο ένα τοποθετείται στον δακτύλιο της τριγλώχινας κοντά στην περιοχή του ΚΚΚ για την καταγραφή του δυναμικού του δεματίου του His, και ένας τρίτος ηλεκτροκαθετήρας πρέπει να τοποθετηθεί στην άνω δεξιό κόλπο. Σε ασθενείς με πιθανό παραπληρωματικό δεμάτιο πρέπει να τοποθετηθεί και τέταρτος ηλεκτροκαθετήρας στον στεφανιαίο κόλπο για να ανιχνεύσει τις επιπλέον κολποκοιλιακές συνδέσεις.

Ο καθετήρας στον δεξιό κόλπο και στην περιοχή του κολποκοιλιακού κόμβου δεν είναι αρκετά σταθεροί για να παραμείνουν στην θέση τους για πολύ χρόνο. Επιπρόσθετα η μετατόπιση του καθετήρα για το His μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες.

Για να ξεπεράσουν το πρόβλημα οι Cinca και συν²⁰ χρησιμοποίησαν ένα οκταπολικό καθετήρα σχεδιασμένο από τους ίδιους. Αυτός ο καθετήρας είχε ένα άπω ζεύγος με απόσταση ηλεκτροδίων 1cm. Το 2^ο και 3^ο ζεύγος με απόσταση ηλεκτροδίων 0,5cm είχαν τοποθετηθεί στα 6 και 7 cm αντίστοιχα από την άκρη του καθετήρα. Το τέταρτο ζεύγος με απόσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων 1cm είχε

τοποθετηθεί 12 cm από το άκρο του καθετήρα. Έτσι κατάφεραν με το άπω ηλεκτρόδιο να βηματοδοτούν την δεξιά κοιλία, με τα ζεύγη 2 και 3 να καταγράφουν το His και με το εγγύς ζεύγος τον δεξιό κόλπο, χρησιμοποιώντας ένα μόνο ηλεκτρόδιο. Η μέθοδός τους ήταν αποτελεσματική πλην όμως είχε όλα τα μειονεκτήματα μιας επεμβατικής τεχνικής, που εκτός από την πιθανότητα επιπλοκών, απαιτεί ακινητοποίηση του ασθενούς και επηρεάζει την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Έτσι, πρώτος ο Kong και οι συν¹⁸, και στην συνέχεια οι Huikuri και συν¹⁷ και Simantirakis και συν¹⁹ χρησιμοποίησαν τις νέες δυνατότητες των βηματοδοτικών συστημάτων για να πραγματοποιήσουν τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, αναίμακτα και χωρίς να ακινητοποιούν τον ασθενή, ενώ παράλληλα μείωσαν τις πιθανότητες επιπλοκών στο ελάχιστο. Επιπρόσθετα η μέθοδος δεν επηρεάζει την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και έτσι έδωσε την δυνατότητα στους ερευνητές να αξιολογήσουν και άλλες παραμέτρους που επηρεάζονται από την λειτουργία του.

1.3. ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ

Και η κολπική και η κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν νυχθημέρια διακύμανση, με την μέγιστη τιμή να συμβαίνει τις ώρες του ύπνου σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Ο αυξημένος αδρενεργικός τόνος και ο μειωμένος τόνος του παρασυμπαθητικού που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της ημέρας έχουν προταθεί σαν παράγοντες που βραχύνουν την κοιλιακή επαναπόλωση και ανερεθιστότητα²¹. Ο Cinca και οι συν^{15,16} χρησιμοποιώντας την προαναφερθείσα επεμβατική τεχνική²⁰ έδειξαν ότι η κολπική και κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος έχει νυχθημέρια διακύμανση με τις υψηλότερες τιμές την νύκτα από ότι την ημέρα. Οι ερευνητές αυτοί βρήκαν μικρή νυχθημέρια διακύμανση στην κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο όταν ο ρυθμός ήταν σταθερά βηματοδοτικός, ενώ η κολπική ανερέθιστη

περίοδος παρουσίαζε διακύμανση σε σταθερά βηματοδοτικό ρυθμό λίγο όμως μικρότερη από ότι όταν ο ρυθμός ήταν αυτόχθονος. Έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κirkadia διακύμανση της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου καθορίζεται κυρίως από μεταβολές στην βασική καρδιακή συχνότητα αλλά η κολπική δραστική ανερέθιστη περίοδος καθορίζεται από παράγοντες ανεξάρτητους της συχνότητας.

Οι Huikuri και συν¹⁷ όμως ισχυρίστηκαν σε μια μελέτη τους που πραγματοποίησαν σε βηματοδοτημένους για πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό ασθενείς ότι οι μεταβολές του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχουν κυρίως έμμεση επίδραση στην κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο μέσω της καρδιακής συχνότητας και η άμεση επίδρασή τους είναι ελάχιστη. Υπέθεσαν έτσι ότι οι μεταβολές στο τόνο του αυτόνομου είναι πολύ μικρές για να επηρεάσουν την επαναπόλωση του κοιλιακού μυοκαρδίου παρά την σημαντική τους επίδραση στην αυτοματία του φλεβοκόμβου.

Οι επιδράσεις του αυτόνομου στην κολπική ανερεθιστότητα δεν έχουν εξεταστεί εκτενώς, πιθανώς εξαιτίας των τεχνικών δυσχερειών που υπάρχουν στην μη επεμβατική εκτίμηση της κολπικής δραστικής ανερέθιστης περιόδου. Υπάρχουν δημοσιεύσεις που ισχυρίζονται ότι ο αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού μειώνει την κολπική ανερέθιστη περίοδο²² και πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι ο τόνος του συμπαθητικού, μπορεί να έχει διπλή επίδραση στην κολπική ανερεθιστότητα. (πχ. Η β-αδρενεργική διέγερση μειώνει την δραστική ανερέθιστη περίοδο και η α-αδρενεργική διέγερση μπορεί να την αυξάνει. Οι μέχρι τώρα μελέτες δεν κατάφεραν να εξηγήσουν γιατί τέλος πάντων η κολπική ανερεθιστότητα μεγαλώνει κατά την διάρκεια του ύπνου. Αυτό πράγματι είναι το αντίθετο από ότι θα περίμενε κανείς με βάση την νυχθημέρια διακύμανση του τόνου του παρασυμπαθητικού.

Ο συσχετισμός της διακύμανσης της δραστικής ανερέθιστης περιόδου με την διακύμανση του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος διερευνήθηκε για

πρώτη φορά από τους Σημαντηράκη, Χρυσοστομάκη και συν¹⁹ και τα ευρήματά τους θα συζητηθούν εκτενώς παρακάτω.

1.4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 1

1. Master AM. The role of effort and occupation (including physicians) in coronary occlusion. *JAMA*. 1960; 174:942-948.
2. Muller J, Ludmer P, Willich S, Tofler G, Aylmer G, Klangos I, Stone P. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987; 75:131-138.
3. Willich S, Levy D, Rocco M, Tofler G, Stone P, Muller J. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*. 1987; 60:801-806.
4. Tofler G, Brezinski D, Schafer A, Czeisler C, Rutherford J, Willich S, Gleason R, Williams G, Muller J. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1987;316:1514-1518.
5. Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart ACW, Aber VR, Maseri A, Kluff C. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death, and stroke. *Am J Cardiol*. 1988;62:635-637.
6. Shea M, Deanfield JE, Wilson R, DeLandsheere C, Jones T, Selwyn AP. Transient ischemia in angina pectoris: frequent silent events with everyday activities. *Am J Cardiol*. 1985;56:34E-38E.
7. Selwyn AP, Shea M, Deanfield JE, Wilson R, Horlock P, O'Brien HA. Character of transient ischemia in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1986;58:21B-25B.
8. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E, and MILIS Study Group. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1315-1322. [Abstract]

9. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schroder R, and ISAM Study Group. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior β -adrenergic blockade. *Circulation*. 1989;80:853-858. [Abstract]
10. LeClercq JF, Maisonblanche P, Cauchemez B, Coumel P. Respective role of sympathetic tone and of cardiac pauses in the genesis of 62 cases of ventricular fibrillation recorded during Holter monitoring. *Eur Heart J*. 1988; 9:1276-1283.
11. Roelandt J, Klootwijk P, Lubsen J, Janse MJ. Sudden death during long-term ambulatory monitoring. *Eur Heart J*. 1984; 5:7-20.
12. Raeder EA, Hohnloser SH, Graboys TB, Podrid PJ, Lanpert S, Lown B. Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:656-661.
13. Lampert R, Rosenfeld L, Batsford W, Lee F, McPherson C. Circadian variation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 1994;90:241-247.
14. Irwin JM, McCarthy EA, Wilkinson WE, Pritchett EL. Circadian occurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation*. 1988; 77(2):298-300.
15. Cinca J, Moya A, Figueras J, Roma F, Ruis J. Circadian variations in the electrical properties of the human heart assessed by sequential bedside electrophysiologic testing. *Am Heart J*. 1986;112:315-321.
16. Cinca J, Moya A, Bardaji A, Rius J, Soler-Soler J. Circadian variations of electrical properties of the heart. *Ann N Y Acad Sci*. 1990; 601:222-33.
17. Huikuri HV, Yli-Mayry S, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ. Diurnal fluctuations in human ventricular and atrial refractoriness. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995; 18(7):1362-8.
18. Kong TQ, Goldberger J, Michele Parker M, Wang T, Kadish AH, MD. Circadian Variation in Human Ventricular Refractoriness. *Circulation*. 1995;92:1507-1516.

19. Simantirakis EN, Chrysostomakis SI, Marketou ME, Kochiadakis GE, Vardakis KE, Mavrakis HE, Vardas PE. Atrial and Ventricular Refractoriness in Paced Patients. Circadian Variation and its Relation to Autonomic Nervous System Activity. *Eur Heart J*. 2001;Under Publication
20. Cinca J, Moya A, Bardaji A, Figueras J, Rius J: Octapolar electrocatheter for His bundle recording and sequential bedside electrophysiologic testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988; 11:220-24
21. Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. *Circ Res*. 1987 Jun;60(6):942-51.
22. Prystowsky EN, Naccarelli GV, Jackman WM, Rinkenberger RL, Heger JJ, Zipes DP. Enhanced parasympathetic tone shortens atrial refractoriness in man. *Am J Cardiol*. 1983; 51:96-100.
23. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1990; 65:391-3.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2. ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ

2.1. Δυσχέρειες στην μελέτη του κιρκάδιου προτύπου των αρρυθμιών.

Η μελέτη της κιρκάδιας κατανομής των αρρυθμιών είναι δύσκολος στόχος γιατί η αρρυθμιογέννεση είναι σύμπλοκο φαινόμενο. Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι και δομικές ανωμαλίες αλλά και παροδικές λειτουργικές διαταραχές συνήθως αλληλεπιδρούν στην παθογέννεση των αρρυθμιών¹. Μια υποκείμενη ανωμαλία (πχ στεφανιαία νόσος, καρδιομυοπάθεια, σύνδρομο WPW κλπ) μπορεί να προκαλούν αρρυθμία ανεξάρτητα ή να συνεργάζονται με διαλείποντες λειτουργικούς παράγοντες (πχ αιμοδυναμικές, νευροορμονικές, ηλεκτρολυτικές και αναπνευστικές ανωμαλίες) Αυτοί οι λειτουργικοί παράγοντες, αν είναι σε σοβαρού βαθμού, είναι επίσης από μόνοι τους ικανοί να προκαλούν αρρυθμίες ακόμα και χωρίς την παρουσία δομικών αλλοιώσεων.

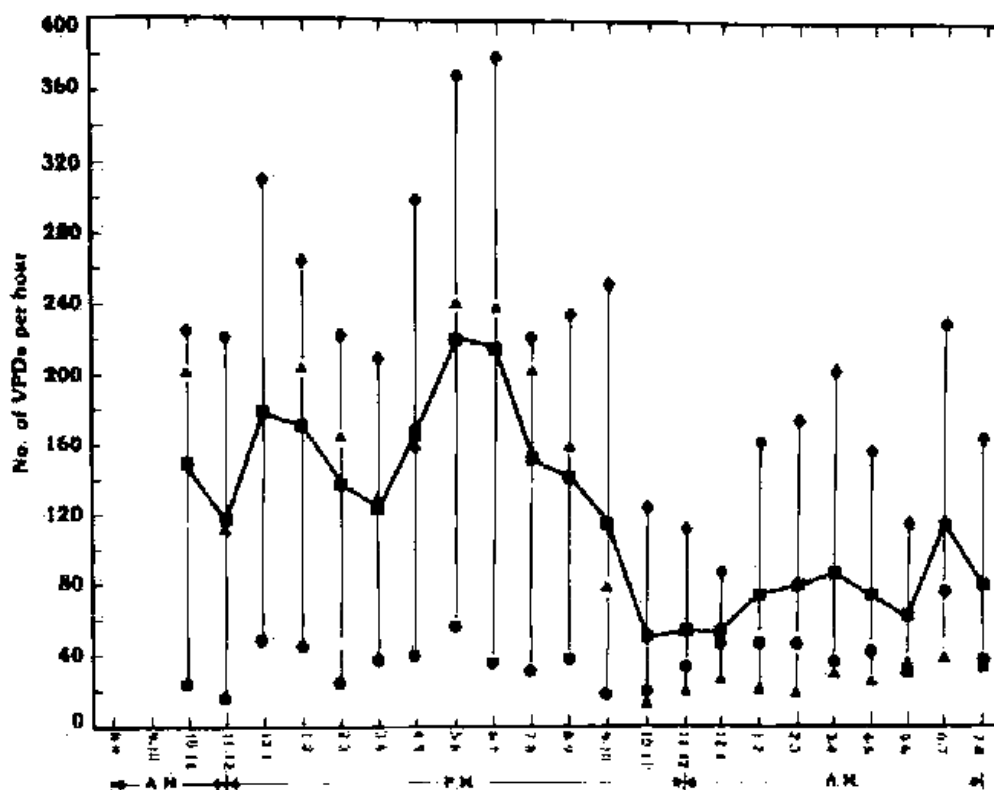
Στην μελέτη της κιρκάδιας κατανομής των αρρυθμιών πρέπει να διαχωρίσουμε τις αρρυθμίες σε πρωτογενείς και δευτερογενείς. Μια αρρυθμία που ενσκήπτει από ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές που προκαλούνται από την φυσική πορεία μιας νόσου ανεξάρτητα από συνυπάρχοντες αιμοδυναμικούς παράγοντες ορίζεται ως πρωτογενής. Η αρρυθμία που προκύπτει από ηλεκτρικές διαταραχές που προκλήθηκαν από αιμοδυναμική αποδιοργάνωση ή μεταβολική ανωμαλία είναι δευτερογενής. Η έναρξη των εμφραγμάτων και άλλων οξέων ισχαιμικών επεισοδίων έχει κιρκάδια διακύμανση, με μέγιστη επίπτωση το πρωί^{2,3}. Η πρωτογενής κοιλιακή μαρμαρυγή είναι συχνή πρώιμη επιπλοκή των οξέων ισχαιμικών συμβαμάτων¹. Ως εκ τούτου, θα αναμένει κάποιος κιρκάδια διακύμανση στην έναρξη της κοιλιακής

μαρμαρυγής όταν εξετάζει ασθενείς με OEM. Ωστόσο είναι μάλλον απίθανο να αναμένει κάποιος τέτοια κατανομή όταν μελετά αρρώστους με δευτερογενή κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η μελέτη της κirkάδιας διακύμανσης των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών εγείρει και ένα επιπλέον πρόβλημα. Σε επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες οι περισσότεροι διερευνούμενοι θάνατοι έχουν συμβεί έξω από το νοσοκομείο και δεν υπάρχει μαρτυρία από εκπαιδευμένο ιατρικά άτομο είναι δύσκολο να αποφασίσει κάποιος για το κατά πόσον ο θάνατος επήλθε από αρρυθμία ή από κυκλοφορική κατάρρευση. Μια καταληκτική συμπτωματολογία βραχείας διάρκειας είναι σοβαρή ένδειξη αρρυθμιολογικού θανάτου, ενώ παρατεταμένη (πάνω από μία ώρα) συμπτωματολογία μπορεί να υποδηλώνει θάνατο είτε από αρρυθμία είτε από κυκλοφορική ανεπάρκεια⁴. Τα πιστοποιητικά θανάτου επίσης ή τα αρχεία του Τμήματος επειγόντων, μπορεί να μην δίδουν ικανοποιητικά στοιχεία για το αν ο θάνατος είναι αρρυθμιολογικός ή όχι. Πολλοί αιφνίδιοι θάνατοι είναι χωρίς μάρτυρες και μπορεί έτσι να είναι αδύνατος ο προσδιορισμός της ακριβούς ώρας.

Πολλοί εξωγενείς παράγοντες πχ. καφεΐνη αλκοόλη, συμπαθομιμιακοί παράγοντες και παράνομα φάρμακα όπως κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες μπορεί να πυροδοτήσουν ή και να επιδεινώσουν αρρυθμίες⁵. Η αδυναμία αναγνώρισης αυτών των συγχυτικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα έχει ένα ενδογενή κirkάδιο ρυθμό και μοιάζει να συνεισφέρει στην μορφή της κirkάδιας μεταβλητότητας στην έναρξη των καρδιακών συμβαμάτων. Σε μερικές καταστάσεις πχ. σακχαρώδης διαβήτης, αυτός ο κirkάδιος ρυθμός χάνεται⁶. Σ' αυτές τις υποομάδες η κirkάδια διακύμανση της έναρξης των καρδιακών επεισοδίων φαίνεται να έχει τροποποιηθεί⁷.

Η φορητή Ηλεκτροκαρδιογραφία έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της κirkάδιας διακύμανσης των αρρυθμιών. Ο Morganroth και οι συν⁸. εκτίμησαν την συχνότητα των κοιλιακών εκτακτοσυστολών τρία συνεχόμενα 24ωρα με Holter. Το μέγεθος της διακύμανσης της συχνότητας εμφάνισης αρρυθμιών από μέρα σε μέρα ήταν 23%, μεταξύ οκτάωρων περιόδων ήταν 29% και από ώρα σε ώρα ήταν 48%. Όπως φαίνεται στην εικόνα 2.1, η νυκτερινή μείωση των κοιλιακών εκτακτοσυστολών δεν φαίνεται κάθε μέρα και ο αριθμός τους διακυμαίνεται



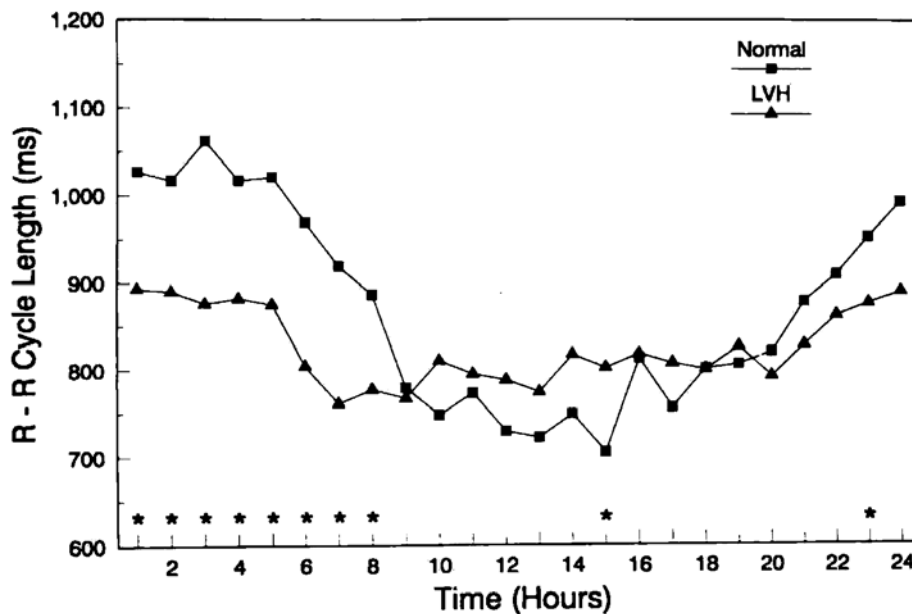
Εικόνα 2.1 Μεταβολή στον αριθμό των κοιλιακών εκτακτοσυστολών (ΚΕΣ) ανά ώρα σε 3 συνεχόμενες μέρες (μέρα 1: ρόμβοι, μέρα 2: τρίγωνα, μέρα 3 κύκλοι, μέσος όρος των 3 ημερών: τετράγωνα). Σημειώνεται ότι η μείωση των ΚΕΣ κατά την διάρκεια του ύπνου και η αύξησή τους την διάρκεια της ημέρας είναι εμφανής στον μέσο όρο και στις ημέρες 1 και 2. Τέτοια διακύμανση δεν παρατηρείται την 3η ημέρα.

σημαντικά.

2.2. Μηχανισμοί του κιρκάδιου ρυθμού των αρρυθμιών.

Ο Muller και οι συν⁹ ανασκόπησαν τον κιρκάδιο ρυθμό των εκλυτικών παραγόντων της οξείας καρδιαγγειακής νόσου. Ένας αριθμός φυσιολογικών διεργασιών που μπορεί να οδηγήσει στην ρήξη μια αθηρωματικής πλάκας και στην θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων (πχ. αυξημένος τόνος του συμπαθητικού, υπερπηκτική κατάσταση, στεφανιαία αγγειοσύσπαση) έχουν κιρκάδια διακύμανση που επιτείνεται το πρωί. Οι συχνότητες των αρρυθμογόνων συμβαμάτων, όπως η μυοκαρδιακή ισχαιμία, ή το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εμφανίζουν μια παράλληλη αύξηση το πρωί, όπως και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ), παίζει σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση των καρδιακών αρρυθμιών¹⁰. Η αύξηση της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας επιταχύνει τον καρδιακό ρυθμό, ευνοεί την αυτόματη εκπόλωση, βραχύνει την δραστική ανερέθιστη περίοδο, και μειώνει τον ουδό της κοιλιακής

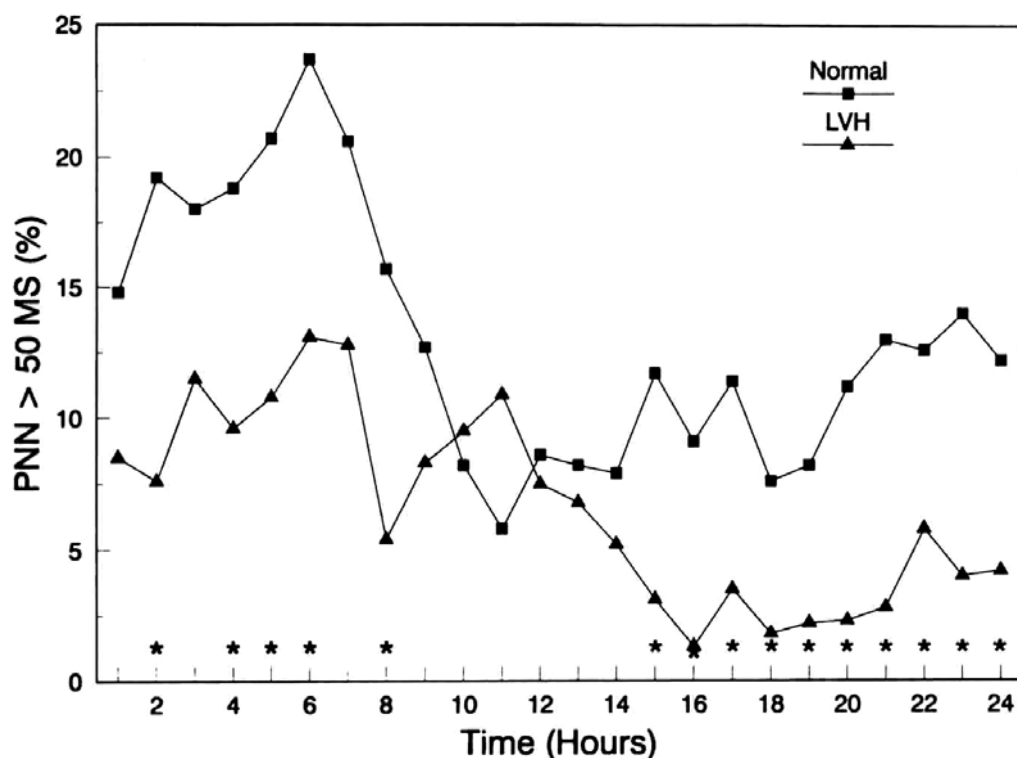


Εικόνα 2.2

μαρμαρυγής¹¹. Η Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ) όπως εκτιμάται από την 24ωρη φορητή ηλεκτροκαρδιογραφία, είναι μία αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδος για την μέτρηση των μεταβολών του τόνου του ΑΝΣ^{11,12}. Η σταθερή απόκλιση των RR διαστημάτων και το ποσοστό των συνεχόμενων RR κύκλων με διαφορά πάνω από 50ms (PNN-50) είναι κριτήρια το τόνου του παρασυμπαθητικού. Μεταβολές της ΜΚΣ προηγούνται σποραδικών επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας¹³. Η μειωμένη ΜΚΣ είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου¹⁴. Η ΜΚΣ, η οποία επηρεάζεται από την ισορροπία του τόνου του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού έχει αναπαραγωγίμη κιρκάδια μεταβλητότητα¹⁵. Αυξάνεται κατά την διάρκεια του ύπνου και μειώνεται απότομα κατά τις ώρες μετά την αφύπνιση. Η καρδιακή συχνότητα που επηρεάζεται επίσης από την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος μειώνεται κατά τον ύπνο και αυξάνεται κατά την αφύπνιση. Η κιρκάδια αυτή μεταβολή χάνεται σε πολλές ασθένειες (πχ Διαβήτης⁷, υπέρταση¹⁶, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια¹⁷, και έμφραγμα του μυοκαρδίου¹⁸). Οι εικόνες 2.2 και 2.3 δείχνουν την κιρκάδια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας και του PNN-50 ενός δείκτη του παρασυμπαθητικού τόνου. Η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται κατά την διάρκεια της ημέρας και μειώνεται την νύκτα (εικόνα 2.2). Η εικόνα 2.3 δείχνει ότι ο τόνος του παρασυμπαθητικού αυξάνει την νύκτα και μειώνεται την ημέρα.

Το παρατεταμένο QT διάστημα συνδυάζεται με κοιλιακή αρρυθμιογέννεση. Οι ημερήσιες διακυμάνσεις του διαστήματος QTc (διορθωμένο QT διάστημα ως προς την καρδιακή συχνότητα με τον τύπο του Bazett) έχουν αναφερθεί ότι υπάρχουν σε ανθρώπους με φυσιολογική μυοκαρδιακή νευρώση¹⁹. Αυτή η ημερήσια διακύμανση αμβλύνεται σε μεταμοσχευμένους και σε διαβητικούς. Οι μεταβολές της ισορροπίας του τόνου του αυτόνομου νευρικού όπως αυτή μετρείται με τις μεταβολές της ΜΚΣ φαίνεται πως είναι υπεύθυνες για την ημερήσια διακύμανση του διαστήματος QT²⁰.

Κατά την διάρκεια του ύπνου η συμπαθητική νευρική δραστηριότητα μειώνεται και κυριαρχεί η δράση του παρασυμπαθητικού, έτσι είναι συχνές οι βραδυαρρυθμίες²¹. Η εκσεσημασμένη φλεβοκομβική βραδυκαρδία, με κομβικούς ρυθμούς διαφυγής, δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός του τύπου του Weckenbach, και πολύ αργή κοιλιακή ανταπόκριση σε κολπική μαρμαρυγή είναι συνηθισμένα φυσιολογικά φαινόμενα κατά την διάρκεια του ύπνου. Οι Brodsky και συν²² βάζοντας Holter σε 50 υγιείς νέους ανακάλυψαν ότι κατά την διάρκεια του ύπνου 28% είχαν παύσεις πάνω από 1,75 sec και 6% είχαν δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό του τύπου του Weckenbach. Είναι χαρακτηριστική η κυκλική μεταβολή της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με σύνδρομο υπνικής



Εικόνα 2.3

άπνοιας-υπόπνοιας. Η βραδυκαρδία που συμπίπτει με την άπνοια μπορεί να απαλειφθεί με ατροπίνη. Η ξαφνική αύξηση της καρδιακής συχνότητας συμβαίνει μετά τον τερματισμό του απνοϊκού επεισοδίου²¹. Φλεβοκομβικές παύσεις, 2^{ου} βαθμού

κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αύξηση του αριθμού των πρώιμων κοιλιακών συστολών και κοιλιακή ταχυκαρδία έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων²³. Η εμφάνιση των αρρυθμιών σε ασθενείς με σύνδρομο υπνικής άπνοιας-υπόπνοιας φαίνεται να οφείλεται στην υποξία και μπορεί να εξαλειφθούν με την διόρθωσή της^{21,23}. Νυκτερινές αρρυθμίες που έχουν επίσης καταγραφεί σε ασθενείς με αποφρακτική νόσο του πνεύμονα, συνδέονται και αυτές με την υποξία και φαίνεται να απαντούν στην διόρθωσή της²⁴.

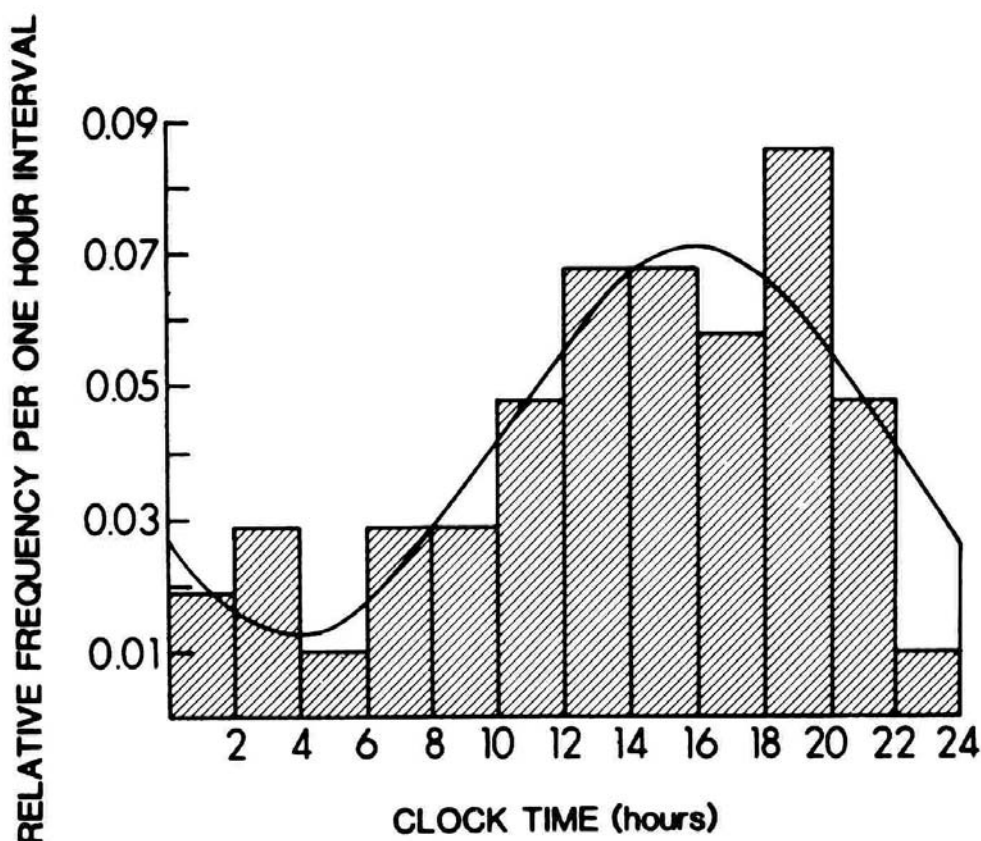
Η συχνότητα των κοιλιακών αρρυθμιών φαίνεται να μειώνεται κατά την διάρκεια του ύπνου. Ο Lowh και οι συν.²⁵ συνέκριναν την επίπτωση των κατά την διάρκεια του ύπνου σε 54 ασθενείς συγκριτικά με την κατάσταση εγρήγορσης. Κατά την διάρκεια του ύπνου ο αριθμός των κοιλιακών πρώιμων συστολών μειώθηκε κατά 50% σε 22 ασθενείς και κατά 25-50% σε άλλους 13. Ενώ η μείωση των κοιλιακών εκτακτοσυστολών ήταν εμφανής κατά την διάρκεια του ύπνου σ' αυτή την μελέτη, οι κολπικές εκτακτοσυστολές αυξήθηκαν. Ο Raeder και οι συν²⁶ αναφέρουν ότι η νυκτερινή μείωση των κοιλιακών εκτακτοσυστολών ήταν αναπαραγώγιμη, σε δύο συνεχόμενα 24ωρα. Η μείωση στις κοιλιακές εκτακτοσυστολές προφανώς συνδέεται με την μείωση του τόνου του συμπαθητικού την νύκτα. Ταυτόχρονο ΗΚΓφημα και ΗΕΓφημα ανακάλυψε ότι η μείωση στις κοιλιακές εκτακτοσυστολές συνδυαζόταν περισσότερο με την μείωση του καρδιακού ρυθμού παρά με το επίπεδο της εγρήγορσης όπως επακολουθείτο από το ΗΕΓφημα²⁷. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι η επίπτωση των κοιλιακών αρρυθμιών δεν μειώθηκαν κατά την διάρκεια του ύπνου^{28,29}. Ωστόσο η μία από τις μελέτες πραγματοποιήθηκε στην Μονάδα εμφραγμάτων όπου ο ύπνος μπορεί να είναι διαταραγμένος²⁸, και η άλλη μελέτη σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου όπου η κirkadia μεταβλητότητα του τόνου του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος μπορεί να έχει αμβλυνθεί²⁹. Οι κirkadia μεταβλητότητα των φυσιολογικών παραμέτρων μπορεί να αλλοιωθεί σε

άτομα που έχουν διαταραγμένο ύπνο. Οι Mulchany και συν.³⁰ μελέτησαν την επίδραση του απογευματινού ύπνου στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση. Υπήρχε μια μείωση των παραμέτρων αυτών κατά την διάρκεια του μεσημεριανού ύπνου, με μια απότομη αύξηση στο ξύπνημα. Ως εκ τούτου φαίνεται ότι ο ύπνος έχει προστατευτικές ιδιότητες όποτε και να επέρχεται.

Οι Cinca και συν.³¹ προσέγγισαν τις κιρκάδιες μεταβολές στις ηλεκτρικές ιδιότητες της ανθρώπινης καρδιάς με διαδοχικές παρακλίνιες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες. Βρήκαν ότι μεταξύ 12 τα μεσάνυκτα και 7 το πρωί υπήρχε σημαντική επιμήκυνση της καρδιακής συχνότητας, του χρόνου ανάνηψης του φλεβοκόμβου, του διαστήματος QT, και της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου του κόλπου, του κόμβου και της δεξιάς κοιλίας. Ως εκ τούτου έδειξαν ότι και οι συνήθειες ηλεκτροφυσιολογικές παράμετροι υπόκεινται σε ημερήσια διακύμανση. Η ανερέθιστη περίοδος του κολποκοιλιακού κόμβου και η μυοκαρδιακή ανερεθιστότητα ακολουθεί κιρκάδιο ρυθμό με το μέγιστο μεταξύ 00:00 και 07:00. Ο McClelland και συν.³² ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα δύο μελετών κοιλιακής διέγερσης χωρίς φαρμακευτική αγωγή που έγιναν με διαφορά 4-28 ωρών η μια από την άλλη, σε καθένα από τους 162 αρρώστους που μελέτησαν στα πλαίσια διερεύνησης σοβαρής κοιλιακής αρρυθμιογέννεσης. Οι συγγραφείς εδώ αναφέρουν ότι δεν βρήκαν σημαντική κιρκάδια μεταβλητότητα στις ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις. Όμως καμιά από τις μελέτες έγιναν μεταξύ 00:00 και 07:00. Επιπρόσθετα η μελέτη περιέλαβε μόνο εσωτερικούς ασθενείς στους οποίους η κιρκάδιοι ρυθμοί μπορεί να είναι επηρεασμένοι.

2.2.1. Υπερκοιλιακές Ταχυκαρδίες

Ο Irwin και οι συν.³³ μελέτησαν την κirkάδια διακύμανση των συμπτωματικών παροξυσμικών υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών σε 52 αρρώστους που δεν έπαιρναν θεραπεία. Οι ασθενείς μετέδιδαν διατηλεφωνικά το ΗΚΓφημα όταν είχαν συμπτώματα, και έτσι δεν μπορούσαν να μελετήσουν ασυμπτωματικές αρρυθμίες. Οι συμπτωματικές αρρυθμίες είχαν μια κirkάδια διακύμανση με το μέγιστο στις 4 το απόγευμα και το ελάχιστο στις 4 το πρωί. Οι ασθενείς ήταν 4 φορές πιο πιθανό να πάθαιναν αρρυθμία το απόγευμα παρά το πρωί. (Εικόνα 2.4). Η πιθανότερη εξήγηση για την κirkάδια αυτή διαμόρφωση της κατανομής των συμπτωματικών επεισοδίων υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας είναι η διακύμανση του τόνου του Αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ο Pritchett και οι συν.³⁴ τεκμηρίωσαν παροξυσμικές υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες με διατηλεφωνική επίσης μετάδοση του ΗΚΓφήματος σε ασθενείς σε θεραπεία με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη. Φάνηκε ότι η λήψη αυτών των φαρμάκων άμβλυνε την κirkάδια κατανομή των επεισοδίων με αποτέλεσμα να εμφανίζουν ομοιόμορφη κατανομή κατά την διάρκεια της ημέρας, και την εξάλειψη των επεισοδίων την νύκτα.



Εικόνα 2.4. Ιστόγραμμα σχετικής συχνότητας εμφάνισης παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας το 24ωρο. Παρουσιάζει μέγιστο στις 16:00 και ελάχιστη επίπτωση στις 04:00. (Τροποποιημένο από Irwin et al, Circulation 1988)

Ο Kuraçi και οι συν³⁵ μελέτησαν την κirkάδια κατανομή των αρρυθμιών χρησιμοποιώντας μια άλλη μεθοδολογία. Μελέτησαν 209 ασθενείς που πήγαν στα επείγοντα με υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και μπορούσαν να πουν την ακριβή ώρα που ξεκίνησε το επεισόδιο. Παρατήρησαν δύο μέγιστα στην έναρξη της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, το ένα μεταξύ στις 6:00 και 12:00 και το άλλο μεταξύ στις 18:00 και 00:00. Η αιτία της αρρυθμίας ή η προηγούμενη κατανάλωση αλκοόλης δεν επηρέαζαν αυτή την κατανομή. Ωστόσο αυτή η δικόρυφη κατανομή είναι πιο εμφανής στην κοιλιακή μαρμαρυγή. Μεταξύ 50 ασθενών που έπαιρναν β-αναστολέα αυτή η πρωινή αύξηση στην συχνότητα των αρρυθμιών χάθηκε αλλά παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση την νύκτα μεταξύ 00:00 και 06:00. Τέτοια άμβλυνση του κirkάδιου ρυθμού

με εξάλειψη της πρωινής κορυφής παρατηρήθηκε και στην έναρξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που έπαιρναν β-αποκλειστές³⁶.

Ο Rostagno και οι συν.³⁷ μελέτησαν την ώρα έναρξης συμπτωματικής κολπικής μαρμαρυγής και παροξυσμικής κολπικής ταχυκαρδίας ανάμεσα σε αρρώστους που θεραπεύτηκαν σε κινητή καρδιολογική μονάδα στην Φλωρεντία της Ιταλίας. Ανάμεσα σε 726 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή η μέγιστη επίπτωση συνέβη μεταξύ 00:00 και 02:00. Δευτερεύουσες κορυφές βρέθηκαν το πρωί μεταξύ 08:00 και 09:00 και το απόγευμα μεταξύ 14:00 και 16:00. Δεν τεκμηρίωσαν διαφορές στην ώρα έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής που να σχετιζόταν με το αίτιο της αρρυθμίας (ύπαρξη ή όχι οργανικής νόσου). Σε αντιπαραβολή με την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, μεταξύ 348 ασθενών με παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία η μέγιστη επίπτωσή της τελευταίας ήταν κατά την διάρκεια της ημέρας με μια εκσεσημασμένη μείωση στην διάρκεια της νύκτας (από 00:00 έως 08:00). Οι ερευνητές απέδωσαν την αύξηση της συχνότητας της κολπικής μαρμαρυγής την νύκτα σε αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού, καθώς είναι γνωστό ότι η χορήγηση ακετυλχολίνης - ενός παρασυμπαθομιμητικού φαρμάκου - μπορεί να εισάγει κολπική μαρμαρυγή³⁷.

Οι μελέτες της κirkάδιας διακύμανσης των υπερκοιλιακών αρρυθμιών έχουν προφανή μειονεκτήματα. Κάθε μια μελέτησε συμπτωματικές αρρυθμίες. Μόνο δύο μελέτες είχαν μεγάλο αριθμό ασθενών^{35,37} και μελέτησαν αρρώστου που αναζήτησαν ιατρική βοήθεια η προσφορά και η ζήτηση της οποίας διαφέρει στις ώρες που διεξήχθησαν. Ασθενείς με ήπια συμπτωματικές αρρυθμίες μπορεί να μην ζητήσουν ιατρική βοήθεια. Ωστόσο όλες οι μελέτες δείχνουν χαμηλή επίπτωση των παροξυσμικών υπερκοιλιακών αρρυθμιών την νύκτα. Τα αντικρουόμενα ευρήματα για το μέγιστο της έναρξης της κολπικής μαρμαρυγής παραμένει ανεξήγητο, αλλά μπορεί να ερμηνευτεί εν μέρει από τις διαφορές στον υπό μελέτη πληθυσμό, και τις

μεθοδολογίες. Η κirkάδια διακύμανση της κοιλιακής ανταπόκρισης σε κολπική μαρμαρυγή έχει μελετηθεί με την χρήση φορητής ΗΚΓφία εκτός Νοσοκομείου³⁸. Η κοιλιακή συχνότητα παρουσίασε μία έκδηλη κirkάδια μορφολογία στην κατανομή της με μέγιστο στις 13:00 και ελάχιστο στις 03:40. Η ισχύς της διακύμανσης ήταν 22%. Η προφανέστερη εξήγηση για αυτό είναι η αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού την νύκτα και η αύξηση της ανερέθιστης περιόδου του κολποκοιλιακού κόμβου.

2.2.2. Κοιλιακές αρρυθμίες

2.2.2.1. Κοιλιακές εκτακτοσυστολές

Ο ημερήσιος ρυθμός των κοιλιακών εκτακτοσυστολών (ΚΕΣ) έχει εκτιμηθεί από πολλούς ερευνητές.²⁵⁻²⁹ Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στις μελέτες αυτές συχνά είχαν στεφανιαία νόσο και υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΚΕΣ. Η συχνότητα των κοιλιακών αρρυθμιών φαίνεται να μειώνεται κατά την διάρκεια του ύπνου. Ο Lown και οι συν.²⁵ συνέκριναν την επίπτωση των ΚΕΣ σε 54 ασθενείς κατά την διάρκεια του ύπνου και σε κατάσταση εγρήγορσης. Κατά την διάρκεια του ύπνου ο αριθμός των ΚΕΣ μειώθηκε κατά 50% σε 22 ασθενείς και κατά 25-50% σε άλλους 13. Ο Steinbach και οι συν.³⁹ ανακοίνωσαν ότι παρόμοια μείωση βρήκαν στην επίπτωση των ΚΕΣ σε 77 ασθενείς που μελέτησαν, με το ελάχιστο των ΚΕΣ να καταγράφονται μεταξύ 00:00 και 02:00. Το μέγιστο ήταν ευρέως διασπαρμένο στην διάρκεια της ημέρας χωρίς ξεκάθαρο σημείο μέγιστου. Άλλες μελέτες που σχεδιάστηκαν για να εκτιμήσουν την από μέρα σε μέρα διακύμανση στην συχνότητα των ΚΕΣ, ανακοίνωσαν επίσης μία κirkάδια κατανομή στην ΚΕΣ με νυκτερινή μείωση^{8,26,40}. (Εικόνα 2.1)

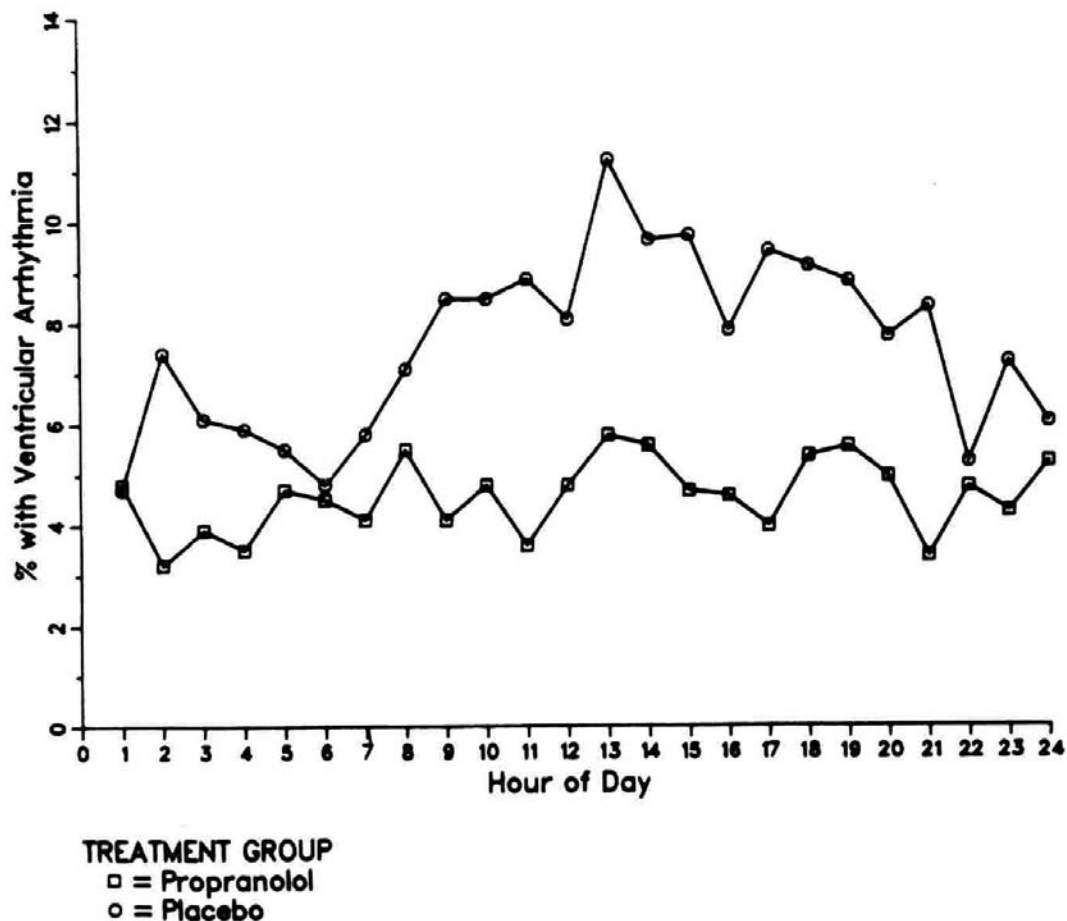
Ασθενείς με υπέρταση και ΗΚΓφικές ανωμαλίες έχουν αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου. Ο Siegel και οι συν.⁴¹ ανακοίνωσαν την κirkάδια μεταβλητότητα των κοιλιακών αρρυθμιών σε 199 άνδρες με υπέρταση και ΗΚΓφικές ανωμαλίες,

χωρίς έμφραγμα, στηθάγχη ή ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες. Η συχνότητα των ΚΕΣ στην 24ωρη φορητή ηλεκτροκαρδιογραφία ήταν μικρή και η πλειοψηφία των ασθενών είχε κάτω από 10 ΚΕΣ την ώρα. Η κοιλιακή αρρυθμιογέννεση ταξινομήθηκε σε βωρα διαστήματα. Στο διάστημα από 06:00 ως το μεσημέρι εμφανίστηκαν οι περισσότερες και συμπλοκότερες αρρυθμίες, συγκριτικά με το εξάωρο από τα μεσάνυκτα ως τις 06:00. Τα άλλα δύο εξάωρα εμφάνισαν συγκριτικά αρρυθμίες ενδιάμεσης βαρύτητας και συχνότητας. Η μελέτη αυτή είναι ενδιαφέρουσα γιατί καταδεικνύει κirkάδια κατανομή των αρρυθμιών παρά την απουσία υψηλής αρρυθμιογέννεσης.

Είναι καλά γνωστό ότι η συχνότητα των ΚΕΣ παρουσιάζει υψηλή διακύμανση από μέρα σε μέρα και από ώρα σε ώρα, ειδικά όταν η συχνότητα των εκτακτοσυστολών είναι μικρή.⁴⁰ Έτσι είναι σημαντικό να τεκμηριωθεί ότι η παρατηρηθείσα κirkάδια μεταβλητότητα είναι αναπαραγώγιμη. Ο Raeder και οι συν.²⁶ ανακοίνωσαν ότι η νυκτερινή μείωση στις ΚΕΣ ήταν αναπαραγώγιμη σε δύο συνεχόμενες 24ωρες καταγραφές. Ο Lanza και οι συν.⁴² εκτίμησαν την αναπαραγωγιμότητα της κirkάδιας μεταβλητότητας σε 19 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 19 άτομα με δομικά φυσιολογικές καρδιές χρησιμοποιώντας δύο 24ωρα Holter. Βρήκαν σημαντική και παρόμοια κirkάδια μεταβλητότητα του ρυθμού εμφάνισης κοιλιακών εκτακτοσυστολών στο συνολικό δείγμα με δύο κορυφές, η πρώτη νωρίς το πρωί και η δεύτερη κατά τις απογευματινές ώρες. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και εκείνοι χωρίς δομικές ανωμαλίες είχαν παρόμοιους κirkάδιους ρυθμούς. Ωστόσο ανάμεσα στα 38 άτομα που ελέγχθηκαν μόνο 18 (47%) είχαν σημαντική ατομική κirkάδια διακύμανση των ΚΕΣ και τις δύο μέρες. Όταν συγκρίθηκαν οι ασθενείς με και χωρίς κirkάδια κατανομή των αρρυθμιών δεν βρέθηκαν διαφορές στο φύλο, την επίπτωση στεφανιαίας νόσου, ή συχνότητα των ΚΕΣ.

Η νυκτερινή μείωση και η πρωινή αύξηση στις ΚΕΣ είναι προφανώς συσχετιζόμενο με τις μεταβολές του τόνου του συμπαθητικού. Η σύγχρονη καταγραφή ΗΚΓ και Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος ανακάλυψε ότι η μείωση στις ΚΕΣ συνδυαζόταν καλύτερα με την αλλαγή στην καρδιακή συχνότητα παρά το επίπεδο εγρήγορσης²⁷. Δύο μελέτες ανακοίνωσαν ότι η επίπτωση των ΚΕΣ δεν αυξήθηκε στην διάρκεια του ύπνου.^{28,29} Ωστόσο μία από αυτές έγινε στην μονάδα εμφραγμάτων όπου ο ύπνος μπορεί να είναι διαταραγμένος²⁸ και η άλλη περιέλαβε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου που μπορεί να μεταβάλει τον τόνο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ο Mulrow και οι συν.⁴³ εκτίμησαν τον κirkάδιο ρυθμό των ΚΕΣ σε 10 ασθενείς με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια. Σε πέντε ασθενείς βρέθηκε μέγιστο το πρωί και σε πέντε ασθενείς το μέγιστο καταγράφηκε την νύχτα. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ενδιαφέρον, αλλά χρειάζεται επιβεβαίωση με μεγαλύτερες σειρές ασθενών.

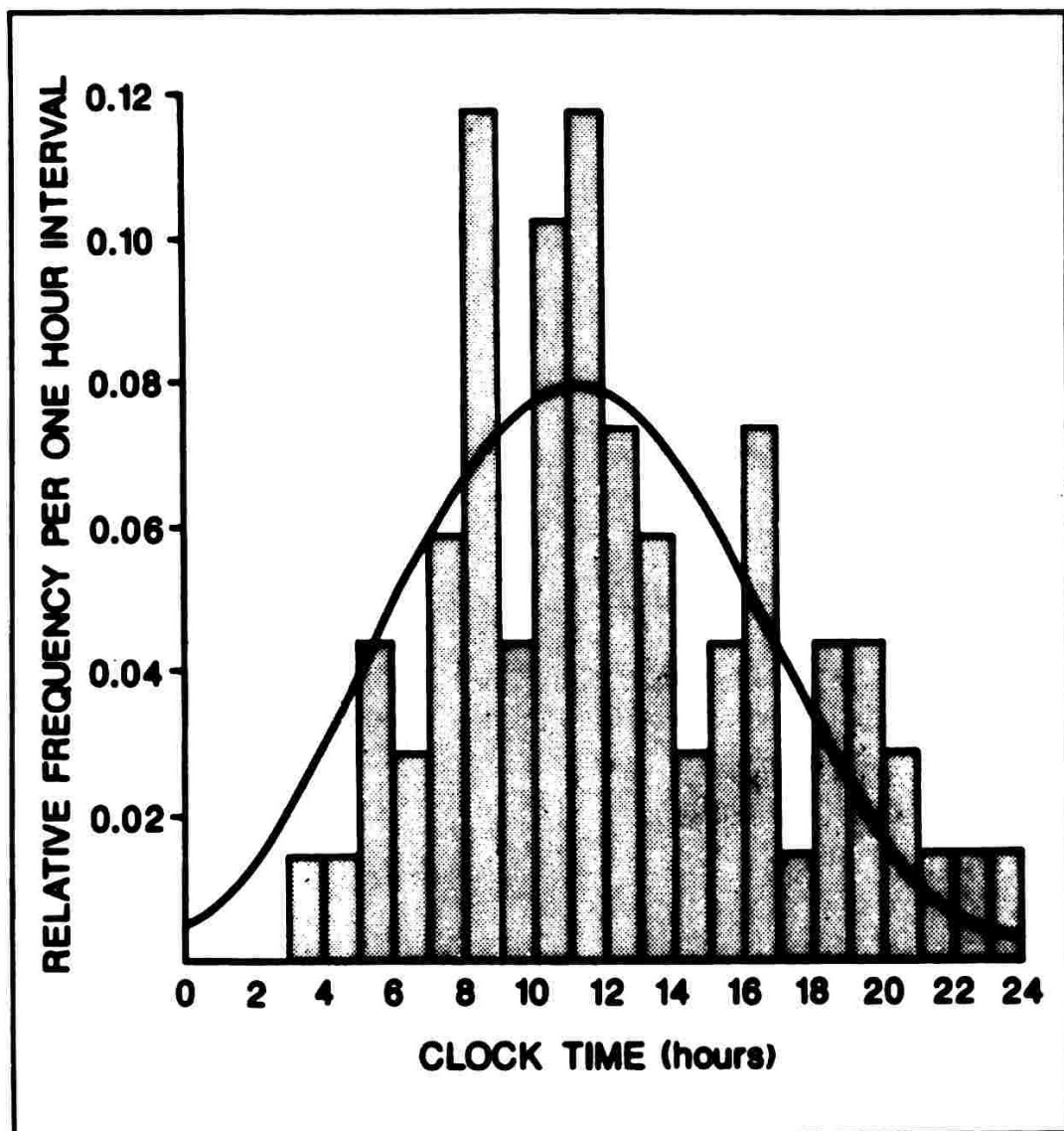
Κλινικές παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορούν να μεταβάλουν την εμφάνιση διαφόρων ισχαιμικών συμβάντων⁴⁴. Οι επιδράσεις της προπρανολόλης στις καρδιακές αρρυθμίες μελετήθηκαν με την αναψηλάφηση των δεδομένων της μελέτης BHAT που ήταν μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo μελέτη σχεδιασμένη να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα της προπρανολόλης στην μείωση της θνησιμότητας σε αρρώστους με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου⁴⁵. Ένα τυχαίο δείγμα του 25% αυτών των ασθενών υπεβλήθησαν σε 24ωρη φορητή ΗΚΓφία πριν και μετά από 6 μήνες θεραπεία με προπρανολόλη. Δεν υπήρξε σημαντική μείωση στην συχνότητα των ΚΕΣ. Εν τούτοις όμως η προπρανολόλη εξάλειψε την αύξηση στις ΚΕΣ που συμβαίνει με την έγερση και αυτό παρέμεινε και στην διάρκεια της ημέρας^{44,45} (Εικόνα 2.5).



Εικόνα 2.5: Επίδραση της προπρανολόλης (τετράγωνα) σε σύγκριση με το placebo (κύκλοι) στις κοιλιακές αρρυθμίες στην μελέτη BHAT. Φαίνεται το ποσοστό των ασθενών που είχαν κοιλιακή αρρυθμία (>10 ΚΕΣ και τουλάχιστον μία ριπή κοιλιακής ταχυκαρδίας ή ένα ζεύγος ΚΕΣ)⁴⁵.

2.2.2.2. Κοιλιακή ταχυκαρδία

Ο Twidale και οι συν.⁴⁶ μελέτησαν την ώρα έναρξης της κοιλιακής ταχυκαρδίας (ΚΤ) σε 68 ασθενείς. Σε 53 αρρώστους η ΚΤ δεν συνδυαζόταν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, γεγονός που βεβαιώθηκε με ΗΚΓ 12 απαγωγών. Στους υπόλοιπους 15 ασθενείς υπήρχε ένα ιστορικό συγκοπής ή προσυγκοπής άγνωστης αιτίας και στην Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη προκλήθηκε εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ. Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε προηγούμενο ιστορικό εμμένουσας ΚΤ. Η ώρα της εμφάνισης ΚΤ



Εικόνα 2.6: Ιστόγραμμα σχετικών συχνοτήτων για την ώρα έναρξης των επιμένουσών κοιλιακών ταχυκαρδιών στην διάρκεια της ημέρας. Η μέγιστη επίπτωση καταγράφεται μεταξύ 10:00 και 12:00.⁴⁷

καθορίστηκε από το ιστορικό του ασθενούς και της οικογένειάς του και ομαδοποιήθηκαν σε διαστήματα της μίας ώρας. Η μέγιστη επίπτωση της έναρξης της ΚΤ ήταν μεταξύ 10:00 και 12:00 (Εικόνα 2.6). Αυτή η μορφολογία είναι παρόμοια με εκείνη που ανακοινώθηκε για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και την μυοκαρδιακή ισχαιμία. Ανάμεσα σε 1057 ασθενείς που είχαν 24ωρο Holter μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο Lucente και οι συν.⁴⁷ αναγνώρισαν 94 ασθενείς που δεν έπαιρναν β-αποκλειστές ή άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα και είχαν 1-10 επεισόδια ΚΤ (>3 συστολές) σε 24ώρες. Σαράντα επτά (50%) ασθενείς είχαν ένα πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι υπόλοιποι είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου στο παρελθόν. Όλες οι κοιλιακές ταχυκαρδίες ήταν μη επιμένουσες. Παρατηρήθηκε μία σημαντική κirkadia διακύμανση στην συχνότητα εμφάνισης των κοιλιακών ταχυκαρδιών. Οι ΚΤ εμφανιζόταν σε δύο μέγιστα, ένα κύριο το πρωί και ένα δευτερεύον το απόγευμα. Το πρωινό μέγιστο δημιουργήθηκε κυρίως από τους ασθενείς που είχαν παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου και το απογευματινό κυρίως από αυτούς που είχαν πρόσφατα υποστεί έμφραγμα. Ωστόσο η σπουδαιότητα του ευρήματος αυτού είναι δύσκολο να αξιολογηθεί μιας και αυτοί με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου εξετάστηκαν μέσα στο νοσοκομείο ενώ οι άλλοι μελετήθηκαν στο σπίτι.

2.3. Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 2

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Recognition, clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances. In: Schlant RC, Alexander RW (eds), *Hurst's The Heart*, ed 8, NY McGraw-Hill Inc, 1994; 705-774.
2. MullerJE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel be, Willerson JT, Brawnwald E and the MILLIS study Group: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1985; 313:1315-1322.
3. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook F, Goldman L, Selwyn AP: Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75:359-400.
4. Hinkle LE Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*. 1982 Mar; 65(3):457-64.
5. Chakko S, Kessler KM. Recognition and management of cardiac arrhythmias. *Curr Probl Cardiol*. 1995; 20(2):53-117
6. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari MR, Vandea I, Finardi G, Fratino P. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation*. 1992; 86: 1443-52.
7. Gilpin EA, Hjalmanson A, Ross J Jr. Subgroups of patients with atypical circadian patterns of symptom onset in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 66:7G-11G.

8. Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Pearlman AS, Dunkman WB. Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation*. 1978; 58(3):408-14.
9. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989; 79(4):733-43.
10. Zipes DP, Miyazaki T: The Autonomic Nervous System And The Heart: Basis For Understanding Interactions And Effects On Arrhythmia Development. In: Zipes PD, Jalife J (eds), *Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside*, Philadelphia, W.B. Saunders, 1990; pp312-330.
11. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1976; 294(21):1165-70.
12. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1991; 67(2):199-204.
13. Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KE, Seppanen T, Kessler KM, Takkunen JT, Myerburg RJ. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1993; 87(4):1220-8.
14. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59(4):256-62.

15. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1990; 65(5):391-3.
16. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J.* 1993;126(6):1364-72.
17. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991; 84(2):482-92.
18. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol.* 1990; 66(15):1049-54.
19. Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ. Diurnal variation of the QT interval--influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J.* 1986; 55(3):253-8.
20. Murakawa Y, Inoue H, Nozaki A, Sugimoto T. Role of sympathovagal interaction in diurnal variation of QT interval. *Am J Cardiol.* 1992; 69(4):339-43.
21. Shepard JW Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1992; 13(3):437-58.
22. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol.* 1977; 39(3):390-5.

23. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983 Sep 1; 52(5):490-4.
24. Flick MR, Block AJ. Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1979; 75(1):8-11.
25. Lown B, Tykocinski M, Garfein A, Brooks P. Sleep and ventricular premature beats. *Circulation.* 1973; 48(4):691-701.
26. Raeder EA, Hohnloser SH, Graboys TB, Podrid PJ, Lampert S, Lown B. Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12(3):656-61.
27. Pickering TG, Johnston J, Honour AJ. Comparison of the effects of sleep, exercise and autonomic drugs on ventricular extrasystoles, using ambulatory monitoring of electrocardiogram and electroencephalogram. *Am J Med.* 1978; 65(4):575-83.
28. Smith R, Johnson L, Rothfeld D, Zir L, Tharp B. Sleep and cardiac arrhythmias. *Arch Intern Med.* 1972; 130(5):751-3.
29. Morrison GW, Kumar EB, Portal RW, Aber CP. Cardiac arrhythmias 48 hours before, during, and 48 hours after discharge from hospital following acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1981; 45(5):500-11.
30. Mulcahy D, Wright C, Sparrow J, Cunningham D, Curcher D, Purcell H, Fox K. Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon SIESTA (Snooze-Induced Excitation of Sympathetic Triggered Activity). *Am J Cardiol.* 1993; 71(7):611-4.

31. Cinca J, Moya A, Figueras J, Roma F, Rius J. Circadian variations in the electrical properties of the human heart assessed by sequential bedside electrophysiologic testing. *Am Heart J.* 1986; 112(2):315-21.
32. McClelland J, Halperin B, Cutler J, Kudenchuk P, Kron J, McAnulty J. Circadian variation in ventricular electrical instability associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990; 65(20):1351-7.
33. Irwin JM, McCarthy EA, Wilkinson WE, Pritchett EL. Circadian occurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation.* 1988; 77(2):298-300.
34. Pritchett EL, Smith MS, McCarthy EA, Lee KL. The spontaneous occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1984; 70(1):1-6.
35. Kupari M, Koskinen P, Leinonen H. Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J.* 1990; 120:1364-9.
36. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamertery I, Schroder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation.* 1989; 80(4):853-8.
37. Rostagno C, Taddei T, Paladini B, Modesti PA, Utari P, Bertini G. The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. *Am J Cardiol.* 1993; 71(5):453-5.
38. Raeder EA. Circadian fluctuations in ventricular response to atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1990; 66(12):1013-6.

39. Steinbach K, Glogar D, Weber H, Joskowicz G, Kaindl F. Frequency and variability of ventricular premature contractions--the influence of heart rate and circadian rhythms. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1982; 5(1):38-51.
40. Michelson EL, Morganroth J. Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Circulation* 1980; 61:690-5
41. Siegel D, Black DM, Seeley DG, Hulley SB. Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men. *Am J Cardiol.* 1992; 69(4):344-7.
42. Lanza GA, Cortellessa MC, Rebuzzi AG, Scabbia EV, Costalunga A, Tamburi S, Lucente M, Manzoli U. Reproducibility in circadian rhythm of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol.* 1990; 66(15):1099-106.
43. Mulrow JP, Healy MJ, McKenna WJ. Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol.* 1986; 58(7):615-8.
44. Goldstein S. Effect of beta-adrenergic blocking agents on the circadian occurrence of ischemic cardiovascular events. *Am J Cardiol.* 1990; 66(16):63G-65G.
45. Lichstein E, Morganroth J, Harrist R, Hubble E. Effect of propranolol on ventricular arrhythmia. The beta-blocker heart attack trial experience. *Circulation.* 1983; 67(6 Pt 2):I5-10.
46. Twidale N, Taylor S, Heddle WF, Ayres BF, Tonkin AM. Morning increase in the time of onset of sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1989; 64(18):1204-6.

47. Lucente M, Rebuzzi AG, Lanza GA, Tamburi S, Cortellessa MC, Coppola E, Iannarelli M, Manzoli U. Circadian variation of ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988; 62(10 Pt 1):670-4.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3. ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΤΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

3.2. *Επιδημιολογία*

Παρά τις μεγάλες προόδους στον τομέα της καρδιαγγειακής παθοφυσιολογίας και θεραπείας, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος παραμένει ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Έχει υπολογισθεί ότι περίπου μισό εκατομμύριο άνθρωποι πεθαίνουν αιφνίδια και απροσδόκητα ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες¹. Πολλοί από αυτούς τους ανθρώπους είναι ηλικίας κάτω των 65 ετών, με εμφανισιακά καλή υγεία, και κατά τα άλλα θα μπορούσαν να ζήσουν πολλά έτη ακόμη. Πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις, όπως η χρήση των αγγειοδιασταλτικών σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, τα θρομβολυτικά φάρμακα στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αγγειοπλαστική και η αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε ασθενείς με κρίσιμη στένωση στις στεφανιαίες αρτηρίες έχουν αποδειχθεί ότι παρατείνουν την ζωή σε πολλές περιπτώσεις. Παρ' όλα αυτά, αυτές οι παρεμβάσεις παραδόξως αυξάνουν τον πληθυσμό που είναι σε κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Μία από τις δυσκολίες που υπάρχουν στην συζήτηση ενός τέτοιου θέματος όπως ο αιφνίδιος θάνατος είναι ότι αυτός δεν αποτελεί μία απλή οντότητα, αλλά είναι ένα ετερογενές σύνδρομο, με μία πλειάδα αιτιών, από τις οποίες μερικές μόνον είναι καρδιακές (Πίνακας 3.1). Όλες αυτές οι αιτιολογίες έχουν ως κοινό στοιχείο μία αιφνίδια και απροσδόκητη κατάρριψη που τελικώς οδηγεί στον θάνατο. Ακόμα και αν περιορισθούμε στα καρδιακά αίτια όμως, το σύνδρομο αυτό εξακολουθεί να είναι ετερογενές και να έχει πολλά αίτια (Πίνακας 3.2).

Ένα μείζον πρόβλημα στην ερμηνεία μελετών αιφνίδιου θανάτου είναι ότι τα πρόδρομα συμπτώματα είναι συχνά εξαιρετικά μη ειδικά, κάνοντας δύσκολο τον ακριβή προσδιορισμό του αιτίου, επί απουσίας λεπτομερούς μεταθανάτιας εξετάσεως (η οποία σπανίως είναι διαθέσιμη σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες). Έτσι, ο

μηχανισμός του αιφνίδιου θανάτου σε μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία, εξαρτάται από τον πληθυσμό που μελετάται. Για παράδειγμα, είναι πιθανό ότι σε μία κλινική μελέτη που συμπεριλαμβάνει μία ομάδα ατόμων με προχωρημένη ισχαιμική νόσο, στην οποία θα πρέπει να μελετηθεί ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο (όπου επομένως, νόσος του συστήματος αγωγής της καρδίας αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού), ο αιφνίδιος θάνατος θα οφείλεται συνηθέστερα σε μία επιμένουσα κοιλιακή αρρυθμία. Σε αντίθεση με το παραπάνω, ο μηχανισμός του αιφνίδιου θανάτου μπορεί να είναι πολύ διαφορετικός σε έναν πληθυσμό νεαρών αθλητών, ή σε έναν πληθυσμό ασθενών με προχωρημένη κακοήθεια. Έτσι, στην δεκαετία του 1970, όταν η 24-ωρος περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφία (Holter) έγινε διαθέσιμη σε βάση ρουτίνας, ο μηχανισμός του αιφνίδιου θανάτου αποκαλύφθηκε ότι είναι αυτός της κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής στην συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων. Όμως, δεδομένου ότι οι περισσότεροι εκ των ασθενών, που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες, είχαν σημαντική καρδιοπάθεια και συνήθως αθηροσκληρυντική στεφανιαία νόσο, τα δεδομένα που προέκυψαν σε αυτές τις μελέτες δεν είναι παντού εφαρμόσιμα.

Ένα άλλο πρόβλημα στην συγκέντρωση πληροφοριών για τον αιφνίδιο θάνατο είναι ότι, σε αντίθεση με άλλα επεισόδια, το άτομο δεν είναι εις θέσιν να δώσει στοιχεία από το ιστορικό. Ακόμα και σε περιπτώσεις όπου έχει γίνει επιτυχώς αναζωογόνηση (που βέβαια είναι η μειονότητα των περιπτώσεων), υπάρχει συχνά ανάδρομη αμνησία. Επομένως, η περισσότερες πληροφορίες έχουν προκύψει από τους συγγενείς ή φίλους των θυμάτων, τους αυτόπτες μάρτυρες, το παραϊατρικό προσωπικό των ασθενοφόρων, ή τα πιστοποιητικά θανάτου. Αυτή η πληροφόρηση όμως είναι συχνά ατελής ή λανθασμένη, ειδικά σε αναδρομικές μελέτες. Οπως θα συζητηθεί, αρκετοί ερευνητές χρησιμοποιούν τώρα νεότερες τεχνικές, για την λήψη πληροφοριών σχετικά με την χρονολογία των αρρυθμιολογικών γεγονότων. Τα

δεδομένα σε αυτές τις μελέτες μπορούν να δώσουν νέες πληροφορίες για τους μηχανισμούς που περιλαμβάνονται στην παθογένεια του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

3.3. Παθοφυσιολογία

Σημαντικές γνώσεις στην παθοφυσιολογία του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου παρέχονται από πρόσφατες μελέτες. Η αθηροσκληρωτικές πλάκες αποτελούν το συστατικό στοιχείο της ισχαιμική νόσου και το ενδιαφέρον έχει εστιασθεί στη δημιουργία της πλάκας και της συσχέτισής της με τις κλινικές εκδηλώσεις της ισχαιμικής νόσου. Οι διεργασίες που περιλαμβάνονται στην δημιουργία της πλάκας είναι πέραν του αντικειμένου της παρούσης μελέτης, αλλά είναι σημαντικό να ανασκοπηθούν ορισμένες από τις υπάρχουσες πληροφορίες, αναφέρονται στα οξέα καρδιακά επεισόδια.

Πρόσφατα έγινε σαφές ότι τα οξέα καρδιακά επεισόδια προδιατίθενται από παράγοντες που προκαλούν αστάθεια στην αθηρωματική πλάκα, δημιουργώντας extrusion αθηρωματικού υλικού, που μπορεί αυτόματα να οδηγήσει στη δημιουργία ενός αποφρακτικού θρόμβου. Οι Davies και Thomas, διενήργησαν λεπτομερείς μετά θάνατον καρδιακές εξετάσεις σε 100 ασθενείς που πέθαναν αιφνιδίως από ισχαιμική νόσο². Θρόμβοι στην στεφανιαία αρτηρία βρέθηκαν στους 74 και εκτεταμένη οξεία σχάση αθηροσκληρυντικών πλακών σε άλλους 21. Έτσι, μόνο στο 5% των ατόμων αυτών δεν υπήρχε ουδεμία ένδειξη οξείας στεφανιαίας παθολογίας. Σε αντίθεση με τα παραπάνω δεν ευρέθησαν ενδοαυλικοί θρόμβοι σε καμία από τις καρδιές των ατόμων του πληθυσμού ελέγχου, που πέθαναν από άλλα αίτια. Ο Falk εξέτασε τις καρδιές 47 ατόμων με θανατηφόρο ισχαιμική νόσο και βρήκε ότι η εξέλιξη της ρήξης της πλάκας εξαρτάται κυρίως από τον βαθμό της προϋπαρχούσης στένωσης του αυλού³. Με στένωση πάνω από 75%, η ρήξη της πλάκας συνδυαζόταν με αιμορραγία στον έσω

χιτώνα, χωρίς σημαντική θρόμβωση αλλά σε βαθμιαία όλο και πιο σοβαρή στένωση, ένας αποφρακτικός θρόμβος σχεδόν πάντοτε ήταν παρών. Ο Falk συμπεραίνει ότι σημαντική στένωση των στεφανιαίων μπορεί να είναι ένα είδος «κοινού μονοπατιού στην αθηροσκληρυντική διαδικασία», που οδηγεί στο σχηματισμό ενός αποφρακτικού θρόμβου. Όταν αυτοί οι θρόμβοι εξετάστηκαν ιστολογικά, αποδείχθηκε ότι αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από συσσωρευμένα αιμοπετάλια.

Αυτές οι μελέτες και άλλες σε αυτόν τον τομέα βοηθούν να σκιαγραφηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στην αθηροσκληρυντική διαδικασία και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο⁴. Γίνεται εμφανές ότι, μία πλειάδα δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένων της αφυπνίσσεως, της λήψεως της όρθιας θέσεως, της φυσικής ασκήσεως και της συναισθηματικής συγκινήσεως, οι οποίες συνδυάζονται με αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών (και με μεταβολές στην αγγειακή αντιδραστικότητα, συγκολλητικότητα και προσκολλητικότητα των αιμοπεταλίων), συνδυάζονται προκειμένου να αποσταθεροποιηθεί η πλάκα⁵. Εκβολή θρομβογόνων ουσιών οδηγεί σε προσκόλληση και συγκόλληση αιμοπεταλίων τα οποία προστιθέμενα σε μία ήδη σημαντική στένωση, οδηγούν σε αποφρακτικό θρόμβο. Το εάν και κατά πόσον αυτό το συμβάν μπορεί να προκαλέσει αιφνίδιο θάνατο, οξύ έμφραγμα ή ένα λιγότερο σοβαρό κλινικό σύνδρομο, αυτό εξαρτάται από τον βαθμό της παράπλευρης κυκλοφορίας, τον βαθμό της προϋπαρχούσης βλάβης της αριστεράς κοιλίας την έκταση της νόσου στο λοιπό στεφανιαίο αρτηριακό δένδρο και πιθανότατα πολλούς άλλους παράγοντες ακόμα. Οι διάφοροι αυτοί παράγοντες και δραστηριότητες, που επηρεάζουν την ακεραιότητα της αθηροσκληρυντικής πλάκας έχει δειχθεί ότι παρουσιάζουν κirkάδια περιοδικότητα⁵. Ελπίζεται ότι η διερεύνηση αυτών των κirkάδιων ρυθμών θα δώσει περισσότερα στοιχεία για την παθογένεση των οξέων συνδρόμων. Με αυτόν τον σκοπό κατά νουν, ο αυξανόμενος αριθμός κλινικών

μελετών του χρονισμού του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου θα συζητηθεί με λεπτομέρεια.

3.4. Κλινικές μελέτες

Ο Muller και οι συνεργάτες του, έχοντας περιγράψει μία κirkάδια περιοδικότητα στην έναρξη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου⁶ ήταν οι πρώτοι που πρότειναν, ότι μπορεί να υπάρχει παρόμοιο πρότυπο όσον αφορά και στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Οι ερευνητές αυτοί ανέλυσαν αναδρομικά την ώρα της ημέρας της έναρξεως του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (που ορίζεται ως ο απροσδόκητος θάνατος, που επισυμβαίνει εντός μίας ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων), όπως αυτή καταγράφεται στα πιστοποιητικά θανάτου 2203 ανθρώπων που απεβίωσαν στην Πολιτεία της Μασαχουσέτης το 1983⁷. Βρήκαν ότι τα εκτός του Νοσοκομείου επεισόδια κατανέμοντο στο 24ωρο με μέγιστα το πρωί και αργά το μεσημέρι έως απόγευμα και ελάχιστα ανάμεσα στα μεσάνυκτα και στις 6 το πρωί. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι θάνατοι σε νοσηλευόμενους αρρώστους είχαν ισοκατανομή σε όλες τις ώρες του 24ώρου. Ενώ υπάρχουν εμφανή προβλήματα με αυτού του είδους την αναδρομική ανάλυση των δεδομένων (κυρίως η πιθανότητα για ένα άτομο που ευρέθη νεκρό το πρωί, να γραφεί ως ώρα θανάτου η ώρα της ανακαλύψεως του θανάτου του), η εξεσημασμένη ομοιότητα με την ώρας έναρξεως του οξέος εμφράγματος σε προηγούμενη εργασία των ίδιων των ερευνητών έδειξε ότι τα παρόντα ευρήματα δεν ήταν artifact.

Η ίδια ομάδα κατόπιν εξέτασε την βάση δεδομένων της μελέτης Framingham⁸. Τα δεδομένα της μελέτης Framingham προερχόταν από μία προσεκτικότερα μελετημένη ομάδα 5209 ατόμων, που εισήχθησαν επειδή ζούσαν στο Framingham και ήταν κλινικά ελεύθερα από καρδιαγγειακή νόσο⁹. Αν και η ομάδα του Muller, ανέλυσε τα δεδομένα αναδρομικά, οι πληροφορίες για τον θάνατο

συλλέγεται με πολλή προσοχή και αυτό συμπεριλάμβανε συνεντεύξεις με φίλους, συγγενείς και αυτόπτες μάρτυρες. Οι ερευνητές βρήκαν κιρκάδια κατανομή στην έναρξη των επεισοδίων με το μέγιστο στα μέσα του πρωινού και το ελάχιστο την νύκτα. Αυτή η κατανομή ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία το φύλο και ήταν παρούσα σε όλα τα επεισόδια είτε έφεραν την επιγραφή «σίγουρος» είτε «πιθανός» αιφνίδιος θάνατος. Αν και τα ευρήματα αυτά διέφεραν κατά κάποιον τρόπο με αυτά της προηγούμενης τους μελέτης, δεν υπάρχει επαρκής πληροφορία για να καθορισθεί αν και κατά πόσον αυτή η διαφορά οφείλεται στις διαφορές των πληθυσμών υπό μελέτη.

Με δεδομένο αυτές τις αναδρομικές μελέτες, οι Levine et al. προοπτικά μελέτησαν τον χρόνο της καρδιακής ανακοπής σε ασθενείς στο Houston, Texas Emergency Medical Service μεταξύ 1ης Δεκεμβρίου 1989 και 30ης Νοεμβρίου 1990¹⁰. Για τους σκοπούς της αναλύσεως, η έναρξη του επεισοδίου θεωρήθηκε ο χρόνος λήψεως της τηλεφωνικής κλήσεως. Στον πληθυσμό της μελέτης συμπεριελήφθησαν όλα τα άτομα που ευρέθησαν σε καρδιακή ανακοπή την ώρα της προσελεύσεως του προσωπικού του Κέντρου Άμεσης Βοήθειας καθώς και αυτοί που εμφάνισαν ανακοπή μετά την άφιξη και κατά την μεταφορά στο νοσοκομείο. Αποκλείστηκαν καρδιακές ανακοπές συνοδές τραυματισμών, δηλητηριάσεων και άτομα κάτω των 18 ετών. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ένα μέγιστο το πρωί ενώ δεν έγινε ανάλυση υποομάδων

Οι παραπάνω αναφερθείσες μελέτες ανέλυσαν τα επεισόδια που άρχισαν εκτός νοσοκομείου, εξ' αιτίας της αντιλήψεως ότι οι νοσηλεύόμενοι είναι υποκείμενοι μία σειράς επιδράσεων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τους κιρκάδιους ρυθμούς και να αλλάξουν την έκβαση των οξέων καρδιακών επεισοδίων. Για παράδειγμα, το να αφυπνίζεται ένας άρρωστος κάθε 4 ώρες για την λήψη των ζωτικών σημείων, φαρμακευτική αγωγή κτλ, μπορεί να επηρεάσει σημαντικότερα τον κύκλο του ύπνου. Από την άλλη, ένα επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας, που θα μπορούσε να είναι

θανατηφόρο για κάποιον μη νοσηλευόμενο, μπορεί να αντιμετωπισθεί με επιτυχία σε θάλαμο νοσοκομείου με δυνατότητες τηλεμετρίας. Με τα παραπάνω κατά νουν οι Buff και συνεργάτες ανέλυσαν τον χρονισμό 137 διαδοχικών καρδιακών ανακοπών, που συνέβησαν σε ένα νοσοκομείο¹¹. Αποκλείστηκαν ασθενείς με monitor (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών του Τμήματος Επειγόντων) και ασθενείς με πρόσφατο βαρύ χειρουργείο. Αρχικά διαχώρισαν τις ανακοπές στις απροσδόκητες και τις αναμενόμενες (ασθενείς με βαθμιαία επιβάρυνση της κατάστασής των στους οποίους ο θάνατος φαινόταν αναπόφευκτος). Το πλεονέκτημα αυτών των μελετών είναι ότι ο χρόνος του θανάτου μπορεί να εκτιμηθεί πολύ ακριβέστερα, ειδικά αν τα δεδομένα συλλέγονται από έναν εκ των ερευνητών μέσα σε 24 hrs από το επεισόδιο. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η απροσδόκητη καρδιακή ανακοπή είχε μέγιστο μεταξύ 6πμ και 9πμ, ενώ η αναμενόμενη ήταν πιο ισομερώς κατανεμημένη σε όλο το 24ωρο. Οι Muller και συνεργάτες, αντίθετα, δεν βρήκαν σημαντικά peak σε νοσηλευόμενους ασθενείς, αλλά δεν είχαν διαχωρίσει τα απροσδόκητα και τα αναμενόμενα επεισόδια⁷. Είναι δελεαστικό να πει κανείς ότι, το πιο πρώιμο peak (6πμ-9πμ) που βρέθηκε στην μελέτη του Buff συγκρινόμενο με το 6πμ-12μμ άλλων μελετών, μπορεί να αποδοθεί στην νωρίτερη αφύπνιση που τυπικά συμβαίνει στα νοσοκομεία. Αυτή η υπόθεση στηρίχθηκε από την μελέτη των Willich και συνεργατών, που ανέλυσαν το χρόνο εισβολής αιφνίδιου θανάτου 94 ατόμων και βρήκαν ότι το πρωινό peak ενισχύετο όταν προσαρμοζόταν ο χρόνος του θανάτου με τον χρόνο αφυπνίσεως¹². Μία παρόμοια συσχέτιση μεταξύ αφύπνισης και εισβολής συμπτωμάτων συμβαίνει στο οξύ έμφραγμα¹³.

Οι Arrow και Ahn μπόρεσαν να καθορίσουν τον χρόνο της «πρωτοπαθούς» απροσδόκητης καρδιακής ανακοπής σε 362 ηλικιωμένους (62-100 ετών) τροφίμους ιδρύματος, που το 70% αυτών ήταν γυναίκες¹⁴. Σε αυτό το ίδρυμα, οι ασθενείς δεν ήταν σε monitor, αλλά ελεγχόταν κάθε 30 λεπτά από το προσωπικό για ζωτικά

σημεία. Το 40% των επεισοδίων επισυνέβαιναν μεταξύ 6πμ και 12 το μεσημέρι, με τα υπόλοιπα να κατανέμονται ισόποσα σε όλες τις άλλες ώρες. Αν και δεν υπάρχουν ακριβείς πληροφορίες, τα δεδομένα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι το πρωινό peak μπορεί να αφορά διάφορους υποπληθυσμούς.

Ο Couch, περιγράφει μία αναδρομική μελέτη 11 ετών νεκροτομών στην Χαβάη όπου μελετά την χρονική κατανομή του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (που εδώ ορίζεται σαν ο θάνατος που επισυμβαίνει 2 ώρες μετά την εισβολή του αρχικού επεισοδίου) σε ιθαγενείς της νήσου Kauai σε σχέση με τους επισκέπτες¹⁵. Ενώ οι ιθαγενείς εμφάνισαν ένα peak μεταξύ 6πμ - 12 μεσημέρι, οι επισκέπτες εμφάνισαν βαθμιαία αύξηση των επεισοδίων μεταξύ 12 μεσημέρι και 6μμ. Ο συγγραφέας συσχετίζει αυτήν την διαφορά στην επαναρρύθμιση των βιολογικών ρολογιών καθώς και στο stress που ακολουθεί μετά από ένα παρατεταμένο ταξίδι. Δυστυχώς δεν υπάρχουν πληροφορίες για τις ώρες αφυπνίσεως των θανόντων.

Ο Arntz και οι συνεργάτες πρόσφατα ανέφεραν μία ενδιαφέρουσα μελέτη εις την οποίαν ανέλυσαν τον χρόνο 703 διαδοχικών αιφνίδιων καρδιακών θανάτων (που εδώ ορίσθηκαν σαν απροσδόκητοι θάνατοι άσχετοι με τραυματισμό) που κατεγράφησαν από παρῆιτρικούς στην περιοχή του Βερολίνου μεταξύ 1988 και 1990.¹⁶ Το καινούργιο στοιχείο εδώ ήταν η χρήση του αυτόματου απινιδωτή. Για τους σκοπούς της αναλύσεως τα επεισόδια διακρίθηκαν σε κοιλιακή μαρμαρυγή (n=294), ασυστολία (n=260), και άσφυγμη βραδυαρρυθμία (n=149). Οι ερευνητές βρήκαν μία αμφημερινή κατανομή των επεισοδίων στην ομάδα της κοιλιακή μαρμαρυγής (κύριο peak 6πμ-12μεσημέρι και δευτερεύον peak 3μμ-7μμ). Οι άλλες δύο ομάδες είχαν περισσότερο ισοκατανομή αν και όλες οι ομάδες είχαν trough την νύκτα. Η αμφημερινή κατανομή στην κοιλιακή μαρμαρυγή βρέθηκε και στα δύο φύλα, αλλά σε ασθενείς κάτω των 65 ετών βρέθηκε μόνο το πρωινό peak. Οι διαφορές στον χρονισμό στις διάφορες ομάδες έχουν παθοφυσιολογική σημασία, αλλά απαιτούν

περαιτέρω ανάλυση με το δεδομένο ότι ο καρδιακός ρυθμός που καταγράφεται σε ανακοπές χωρίς αυτόπτες μάρτυρες δεν είναι κατ' ανάγκην και η αρχική αρρυθμία. Πάντως να σημειωθεί ότι δεν ευρέθη σημαντική διαφορά στην χρονική καθυστέρηση ανάμεσα στο σήμα (την κλήση για βοήθεια) και την πρώτη καταγραφή του ΗΚΓ ανάμεσα στις τρεις αυτές ομάδες.

Περαιτέρω αποσαφήνιση του πρωινού peak στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο παρέχεται από δύο μελέτες, που χρησιμοποίησαν 3ης γενεάς εμφυτευόμενο απινιδωτή (ICD), ο οποίος και παρέχει την ακριβή στιγμή της ενεργοποίησης της συσκευής όπως και το μήκος κύκλου της αρχικής αρρυθμίας. Οι Gabara και συνεργάτες βρήκαν ένα σαφές peak στην ενεργοποίηση των ICD μεταξύ 9:00 και 11:00, σε 12820 επεισόδια 483 ασθενών, που παρακολουθούταν για ένα έτος¹⁷. Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται από τους D' Avila και συνεργάτες, που βρήκαν ότι το 42% των shock για πολύ ταχεία (>180 bpm) κοιλιακή αρρυθμία συνέβαιναν μεταξύ 6:00 και 12:00 το μεσημέρι.¹⁸

3.5. Θεραπευτική σημασία

Μέρος της συζήτησής σε αυτό το κεφάλαιο είναι και η ελπίδα ότι η πρόοδος στην επιδημιολογία και παθοφυσιολογία του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου θα οδηγήσει σε βελτίωση των στρατηγικών πρόληψης. Θα πρέπει ακόμα να γίνει αντιληπτό, ότι η πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου θα πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνει πρόληψη εμφράγματος μυοκαρδίου, ισχαιμίας μυοκαρδίου και άλλων κλινικών οντοτήτων.

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως, έχουν τεκμηριωμένη ικανότητα να προλαμβάνουν μυοκαρδιακή ισχαιμία και να μειώνουν την θνησιμότητα μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου¹⁹. Επειδή η πρωινή εκφόρτιση κατεχολαμινών έχει ενοχοποιηθεί για το πρωινό peak του αιφνίδιου καρδιακού

θανάτου, είναι λογικό, ότι θα πρέπει να καθορισθεί αν οι β-αναστολείς μπορούν να το εξαφανίσουν ή να το αμβλύνουν, όπως έχει δείχθει με το έμφραγμα του μυοκαρδίου⁶. Αυτό το θέμα εξετάστηκε αναδρομικά στην μελέτη BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial), μία τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη με ομάδα ελέγχου placebo, η οποία σχεδιάστηκε για να καθορίσει αν και κατά πόσον ο β-αναστολέας Προπρανολόλη θα ελάττωνε την ολική θνησιμότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αν γινόταν έναρξη 7-21 ημέρες μετά το έμφραγμα²⁰. Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα, διότι ευρέθη μία κατά 26% μείωση της θνησιμότητας στην ομάδα της Προπρανολόλης σε μία περίοδο παρακολουθήσεως περίπου 2 ετών. Ανάλυση στον χρόνο ελεύσεως του εξωνοσοκομειακού καρδιακού θανάτου δείχνει ένα σαφές πρωινό peak στην ομάδα ελέγχου, που είναι απόν στην ομάδα της Προπρανολόλης. Στην πραγματικότητα, αν παραλειφθεί το διάστημα μεταξύ 5πμ-11πμ, ο αριθμός των επεισοδίων στις δύο ομάδες είναι σχεδόν όμοιος, Αν και αναδρομικά, τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους οι β-αναστολείς παρατείνουν την ζωή σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο είναι ο αποκλεισμός της πρωινής κατεχολαμινικής εκφορτίσεως.

Η χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων έχει επίσης προταθεί σαν μέσον της μείωσης της συχνότητας του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια. Η μελέτη CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), ήταν μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, με ομάδα placebo, σχεδιασμένη για να καθορίσει εάν και κατά πόσον καταστολή της κοιλιακής έκτοπης αρρυθμογενέσεως με την βοήθεια αντιαρρυθμικών φαρμάκων θα μπορούσε να ελαττώσει την επίπτωση του θανάτου λόγω αρρυθμιών σε έναν πληθυσμό ισχαιμικών ασθενών υψηλού κινδύνου (δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας και συχνές μη εμμένουσες κοιλιακές εκτακτοσυστολές μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου)^{21,22}. Οι ασθενείς ελέγχθηκαν με μεταβαλλόμενες δόσεις με ενκαϊνίδη και φλεκαϊνίδη ή μορισιζίνη. Οι ασθενείς

στους οποίους ένα φάρμακο επιτύγχανε καταστολή της αρρυθμίας (>80% των εκτόπων κοιλιακών και >90% της NSVT) τυχαιοποιούνται στην δόση που το φάρμακο επιτύγχανε καταστολή της αρρυθμογενέσεως ή ανάλογη δόση placebo. Σε ασθενείς μη ελεγχόμενους με ένα φάρμακο, δοκίμαζαν την χρήση κάποιου άλλου έως ότου να βρεθεί το κατάλληλο σχήμα, ή έως ότου απετύγχαναν και τα τρία φάρμακα.

Η μελέτη CAST^{21,22} εν συντομία, κατέγραψε αυξημένο αριθμό αρρυθμιολογικών θανάτων στην ομάδα της ενεργού θεραπείας, που έγινε σε σύντομο χρόνο στατιστικώς σημαντικός και που οδήγησε σε πρόωρη διακοπή της μελέτης. Τα παραπάνω αποτελέσματα ήταν το έναυσμα έντονων συζητήσεων στην καρδιολογική κοινότητα, που εστιάζοντουσαν στο θέμα πώς τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, που έχει αποδειχθεί ότι έχουν ισχυρότατες αντιαρρυθμικές ιδιότητες σε μία ομάδα ατόμων, μπορούν να γίνουν (υποθετικά) προαρρυθμικά στην ίδια ομάδα ατόμων σε σχετικά λίγο χρόνο.

Εξετάζοντας την έναρξη των αρρυθμιολογικών θανάτων στην μελέτη CAST λαμβάνουμε κάποιες απαντήσεις σε αυτό το πρόβλημα²³. Αν αποκλεισθούν άτομα υπό β-αναστολείς, τα άτομα που ελάμβαναν ενεργό αγωγή παρουσίαζαν αμφημερινή κατανομή με ένα σαφές μέγιστο στο μέσο προς τέλος του πρωινού ένα δευτερεύον μέγιστο αργά το μεσημέρι και νωρίς το βράδυ και ένα ναδίρ την νύκτα και νωρίς το πρωί. Αυτή η κατανομή είναι έντονα όμοια με αυτή που είχε περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες αιφνιδίου καρδιακού θανάτου και ειδικά οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου και δείχνει μία πιθανή αλληλεπίδραση ανάμεσα στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, των αντιαρρυθμικών και πιθανώς στην οξεία ισχαιμία.

Σε αντίθεση, στην ομάδα placebo (πλην αυτών που ελάμβαναν β-αναστολείς) το πρωινό μέγιστο ήταν απόν και υπήρχε ένα ευρύ μέγιστο από τις 12 το μεσημέρι έως τις 8μμ. Ότι αυτή η διαφορά δεν αποτελεί artifact υποστηρίζεται από την σχέση

της έναρξης του επεισοδίου και της αφύπνισεως. Έτσι υπάρχει ένα μέγιστο 2 ώρες μετά την αφύπνιση στην ομάδα υπό ενεργό θεραπεία, ενώ τα ανάλογο μέγιστο στην ομάδα placebo εμφανίζεται σημαντικά αργότερα. Είναι σημαντικό επίσης ότι οι αρρυθμιολογικοί θάνατοι σε ασθενείς υπό β-αναστολείς φαίνεται να είναι ισόποσα κατανεμημένοι καθ' όλη την ημέρα.

Με όλα τα παραπάνω κατά νουν είναι σημαντικό να εξετάσουμε τα πρώιμα ευρήματα της μελέτης των Wood et al. Που περιέγραψαν τον χρονισμό ενεργοποίησεως 830 ICDs 3ης γενεάς σε 43 ασθενείς που δεν ελάμβαναν β-αναστολείς²⁴. Στους 22 αρρώστους, που δεν ελάμβαναν αντιαρρυθμικά φάρμακα, υπήρχε σημαντικό μέγιστο το απόγευμα (παρόμοιο με τα ευρήματα της CAST;). Στους ασθενείς που ελάμβαναν αντιαρρυθμικά δεν υπήρχε εμφανές μέγιστο. Δεν έχει ανακοινωθεί ακόμα ο αριθμός των επεισοδίων ανά ομάδα, αλλά φαίνεται μικρότερος στην ομάδα υπό αντιαρρυθμικά.

3.6. Συμπεράσματα

Ποιο είναι το μήνυμα που πρέπει να λάβουν οι κλινικοί από αυτή τη συζήτηση; Δυστυχώς προς το παρόν, περισσότερες ερωτήσεις υπάρχουν από απαντήσεις. Φυσικά και δεν είναι εφικτό να αποφύγει κανείς την αφύπνιση ή την έγερση, ή το να πάει στην δουλειά του, όπως και άλλες δραστηριότητες που ίσως θέτουν το άτομο σε κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Είναι σαφές ότι υπάρχει επαναληψιμότητα στο χρονικό πρότυπο της ελεύσεως του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, αλλά ο πληθυσμός στον οποίο αναφέρεται αυτό και οι επιδράσεις διαφόρων φαρμάκων, πρέπει να διαλευκανθούν περαιτέρω. Είναι όμως σαφές, ότι-επί μη υπάρξεως αντενδείξεως- οι β-αναστολείς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προφυλακτικά σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, ειδικά στην περίπτωση της ισχαιμικής νόσου και του

εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επιπλέον, αν και οριστικά δεδομένα δεν είναι ακόμη διαθέσιμα, θα ήταν καλό να υπάρχει αγωγή που να έχει 24ωρη κάλυψη, δεδομένου ότι με τα συμβατικά δοσολογικά σχήματα επιτυγχάνονται οι ελάχιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα το πρωί κατά την αφύπνιση όταν ο κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου είναι ο μέγιστος. Έτσι είναι πιθανόν ότι τα αποτελέσματα της μελέτης BHAT μπορεί να υποεκτίμησαν τα πιθανά οφέλη των β-αναστολέων, δεδομένου ότι χορηγούντο τρεις ημερησίως.

Περαιτέρω μελέτη απαιτείται σε πολλά. Για παράδειγμα το αποτέλεσμα άλλων παρεμβάσεων, που μπορεί να βελτιώνουν την επιβίωση σε διάφορους τύπους ασθενών σε κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο (αγγειοδιασταλτικά στην καρδιακή ανεπάρκεια, PTCA, CABG) στον χρόνο ελεύσεως του θανάτου. Η επίδραση της ημέρας της εβδομάδος ή της εποχής του έτους, που έχουνδειχθεί ότι επηρεάζουν την έναρξη του οξέος εμφράγματος είναι άλλο ένα γόνιμο πεδίο έρευνας. Θα πρέπει ακόμα να συζητηθεί αν τα πρότυπα της εισβολής του αιφνίδιου θανάτου, που συζητήθηκαν παραπάνω, εφαρμόζονται σε όλον τον πληθυσμό ή μόνο σε συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού. Εξ' ίσου σημαντικός είναι ο διαχωρισμός ανάμεσα στην εισβολή του καρδιακού θανάτου από βραδυαρρυθμίες σε σχέση με την κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή. Μελλοντικές μελέτες ελπίζουμε να μπορέσουν να προσθέσουν νέα γνώση στην ολοένα αυξανόμενη βάση δεδομένων στο πεδίο της χρονολογίας του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και τελικά να μεταφραστούν σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές.

Πίνακας 3.1

Μη καρδιακά αίτια Αιφνίδιου Θανάτου

- Καρδιαγγειακό ατύχημα
 - Πνευμονική Εμβολή
 - Διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής
 - Ρήξη σακοειδούς ανευρύσματος
 - Απόφραξη αεροφόρων οδών
 - Υπερδοσολόγηση φαρμάκων
 - Αφυλακτικό shock
 - Μαζική αιμορραγία του πεπτικού
 - Βαριά λοίμωξη
 - Εμβολισμός αέρα
 - Εμβολισμός λίπους
-

Πίνακας 3.2

Αίτια Αιφνίδιου Καρδιακού Θανάτου

Μη Αρρυθμιολογικά Αίτια

- Ρήξη Μυοκαρδίου
- Καρδιακός Επιπωματισμός
- Οξεία Ανεπάρκεια Αορτής
- Μύξωμα Κόλπου
- Σοβαρή Πνευμονική Υπέρταση
- Στένωση Αορτής
- Υπερτροφική Υποαρτική Στένωση
- Ρήξη Ανευρύσματος Στεφανιαίου Αγγείου
- Οξεία Ανεπάρκεια Μιτροειδούς
- Κυανωτικές Συγγενείς Καρδιακές Παθήσεις

Αρρυθμιολογικά Αίτια

- Κοιλιακή Μαρμαρυγή
 - Κοιλιακή Ταχυκαρδία
 - Παροξυσμική Υπερκοιλιακή Ταχυκαρδία
 - Κολπική Μαρμαρυγή
 - Νόσος Του Φλεβοκόμβου
 - Πλήρης Κολποκοιλιακός Αποκλεισμός
-

3.7. Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 3

1. American Heart Association: 1992 Heart and stroke facts. Dallas, The American Heart Association, 1992
2. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N Engl J Med. 1984 May 3; 310(18): 1137-40.
3. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. Br Heart J. 1983 Aug; 50(2): 127-34.
4. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. J Am Coll Cardiol. 1994 Mar 1;23(3):809-13.
5. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation. 1989 Apr; 79(4): 733-43.
6. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1985 Nov 21;313(21):1315-22.
7. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation. 1987 Jan;75(1):131
8. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. Am J Cardiol. 1987 Oct 1;60(10):801-6.
9. Dawber et al.: Epidemiologic approaches to heart disease: the Framingham study. Am J Pub Health 1951;41:279

10. Levine RL, Pepe PE, Fromm RE Jr, Curka PA, Clark PA. Prospective evidence of a circadian rhythm for out-of-hospital cardiac arrests. *JAMA*. 1992 Jun 3; 267(21): 2935-7.
11. Buff DD, Fleisher JM, Roca JA, Jaffri M, Wyrwinski PM. Circadian distribution of in-hospital cardiopulmonary arrests on the general medical ward. *Arch Intern Med*. 1992 Jun;152(6):1282-8.
12. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol*. 1992 Jul 1; 70(1): 65-8.
13. Peters RW, Zoble RG, Liebson PR, Pawitan Y, Brooks MM, Proschan M. Identification of a secondary peak in myocardial infarction onset 11 to 12 hours after awakening: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) experience. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct; 22(4): 998-1003.
14. Aronow WS, Ahn C. Circadian variation of primary cardiac arrest or sudden cardiac death in patients aged 62 to 100 years (mean 82). *Am J Cardiol*. 1993 Jun 15;71(16):1455-6.
15. Couch RD. Travel, time zones, and sudden cardiac death. *Emporiatric pathology*. *Am J Forensic Med Pathol*. 1990 Jun;11(2):106-11.
16. Arntz HR, Willich SN, Oeff M, Bruggemann T, Stern R, Heinzmann A, Matenaer B, Schroder R. Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. *Circulation*. 1993 Nov;88(5 Pt 1):2284-9.
17. Gebara OCE et al : Morning peak in ventricular arrhythmias detected by time of implantable cardioverter-defibrillator therapy, *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:204
18. D' Avila A et al, Circadian variation in recurrent sudden death aborted by discharges from the implantable defibrillator *Circulation* 1993 88-I-155

19. Beta blocker heart attack Trial Research Group, A randomized trial for propranolol in patients with acute myocardial infarction: mortality results. *J Am Med Assoc* 1982; 247:1707
20. Peters RW. Propranolol and the morning increase in sudden cardiac death: (the beta-blocker heart attack trial experience). *Am J Cardiol.* 1990 Nov 6;66(16):57G-59G.
21. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med.* 1989 Aug 10;321(6):406-12.
22. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med.* 1992 Jul 23;327(4):227-33
23. Peters RW, Mitchell LB, Brooks MM, Echt DS, Barker AH, Capone R, Liebson PR, Greene HL. Circadian pattern of arrhythmic death in patients receiving encainide, flecainide or moricizine in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *J Am Coll Cardiol.* 1994 Feb;23(2):283-9.
24. Wood MA, Simpson PM, London WB, Stambler BS, Herre JM, Bernstein RC, Ellenbogen KA. Circadian pattern of ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Mar 15;25(4):901-7.
25. Peters RW, et al, Increased onset of acute myocardial infarction on Monday, *Circulation* 1993;88:I-509

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4. ΠΡΟΠΑΦΑΙΝΟΝΗ: ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

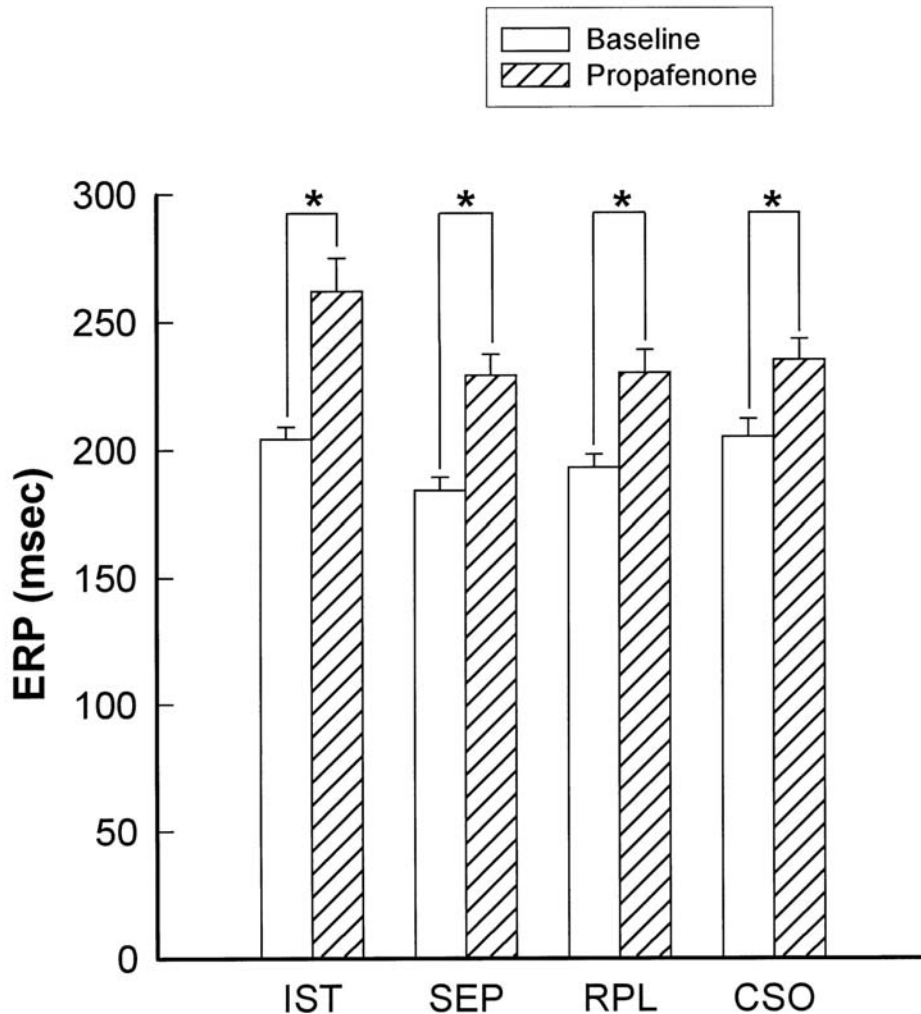
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προπαφαινόνη, ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο της κατηγορίας I_c , χρησιμοποιείται ευρέως στην θεραπεία των υπερκοιλιακών, αλλά και των επικίνδυνων για την ζωή κοιλιακών αρρυθμιών¹. Το φάρμακο δρα αποκλείοντας το ταχύ ρεύμα νατρίου τόσο στην ηρεμία όσο και στην αυξημένη συχνότητα, και στις ίνες του Purkinje και, σε μικρότερο βαθμό, στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Οι δράση της σε αυξημένη συχνότητα, συνεισφέρει στην ικανότητά της να τερματίζει την κολπική μαρμαρυγή. Η προπαφαινόνη μειώνει την διεγερσιμότητα και καταστέλλει την αυτοματία και την πυροδοτούμενη δραστηριότητα. Η δράση της στην διάρκεια του δυναμικού ενέργειας είναι ποικίλη έτσι ώστε στα ινδικά χοιρίδια η διάρκεια του δυναμικού δράσης μειώνεται, ενώ στα κουνέλια το δυναμικό ενέργειας παρατείνεται. Αν και αυξάνει την κοιλιακή ανερεθιστότητα, η κύρια δράση της είναι η επιβράδυνση της αγωγής. Οι ενεργείς μεταβολίτες της προπαφαινόνης έχουν σημαντικές δράσεις μειώνοντας την V_{max} , την ένταση του δυναμικού ενέργειας και την διάρκειά του στις ίνες του Purkinje των σκυλιών. Σε αντίθεση με την προπαφαινόνη και τον μεταβολίτη N-depropylpropafenone, ο μεταβολίτης 5-hydroxypropafenone κατέστειλε την κοιλιακή ταχυκαρδία που προκαλείτο σε μετεμφραγματικά σκυλιά. Η προπαφαινόνη καταστέλλει την αυτοματία το φλεβοκόμβου. Σε αρρώστους τα διαστήματα A-H, H-V, P-R και το QRS παρατείνονται όπως επίσης και οι ανερέθιστες περίοδοι των κόλπων,

των κοιλιών και των παραπληρωματικών δεματίων. Το διορθωμένο QT διάστημα αυξάνεται μόνο σαν αποτέλεσμα την παράτασης του QRS συμπλέγματος

Η προπαφαινόνη φαίνεται να έχει ασθενείς ιδιότητες β-αδρενεργικού ανταγωνιστή¹.

Πρόσφατα ο Duan και συν² βρήκαν ότι η προπαφαινόνη αποκλείει τα προσωρινά



Εικόνα 4.1 Δραστική ανερέθιστη περίοδος (ERP) του κάτω δεξιού κοιλιακού ισθμού (IST) του δεξιού μεσοκοιλιακού διαφράγματος (SEP) του δεξιού οπισθοπλάγιου κόλπου (RPL) και του στομίου του στεφανιαίου κόλπου (CSO) στην βασική κατάσταση (λευκές στήλες). Η χορήγηση προπαφαινόνης αύξησε σημαντικά την κοιλιακή ERP (σκιασμένες στήλες). Από Tai και συν⁴.

εξώτροπα και εσώτροπα ρεύματα καλίου στα μυοκύτταρα κουνελιών, ενώ οι Spinelli και συν³ ανέφεραν ότι η προπαφαινόνη τερμάτισε τον κοιλιακό πτερυγισμό σε 6 από 6 σκυλιά. Του τερματισμού προηγήθηκε εκσεσημασμένη αύξηση του κύκλου του πτερυγισμού σαν αποτέλεσμα εκσεσημασμένης επιβράδυνσης της ταχύτητας αγωγής και λιγότερο της παράτασης της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου. Οι Tai και συν⁴

βρήκαν ότι η προπαφαινόνη προκάλεσε συχνοεξαρτόμενη μείωση της ταχύτητας αγωγής στον ισθμό και στο ελεύθερο τοίχωμα του κόλπου και παρέτεινε την κολπική ανερέθιστη περίοδο από 15- 29%. (Εικόνα 4.1) Παρέτεινε επίσης, κατά τα ευρήματα των παραπάνω ερευνητών, το μήκος κύκλου του πτερυγισμού λόγω κυρίως της προεξάρχουσας παράτασης του χρόνου διέγερσης στον χαμηλό δεξιό κολπικό ισθμό. Οι Spinenni και Hoffman³, ο Derakhchan και συν⁵. και ο Inue και συν⁶. υποστήριξαν ότι η προπαφαινόνη (και τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας I) τερματίζει την κολπική μαρμαρυγή και τον κολπικό πτερυγισμό κυρίως καταστέλλοντας την αγωγή σε ένα κριτικό όριο πέρα από το οποίο η παραπέρα συνέχιση του μετώπου του κύματος γίνεται αδύνατη. Οι Tai και συν⁴. στην συνέχεια βρήκαν ότι ο τερματισμός του κολπικού πτερυγισμού από την προπαφαινόνη γίνεται μέσω παράτασης του μήκους κύκλου της ταχυκαρδίας και αποκλεισμού στο επίπεδο του ισθμού του δεξιού κόλπου γεγονότα που προκαλούν αποσυγχρονισμό της ταχυκαρδίας με συνεπακόλουθη διακοπή της.

4.2. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Η προπαφαινόνη και η 5-υδροξυπροπαφαινόνη εμφανίζουν αρνητικές ινότροπες ιδιότητες σε ψηλές συγκεντρώσεις *in vitro* και οι μεγάλες δόσεις καταστέλλουν τη λειτουργία της καρδιάς και *in vivo*. Στους ασθενείς με κλάσμα εξώθησης άνω του 40%, οι αρνητικές ινότροπες δράσεις γίνονται καλά ανεκτές, αλλά στους ασθενείς με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ενδέχεται να συμβεί συμπτωματική επιδείνωση της αιμοδυναμικής τους κατάστασης

4.3. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ.

Η προπαφαινόνη απορροφάται κατά 95%, και επιτυγχάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε 2-3 ώρες. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του

φαρμάκου είναι δόσοεξαρτώμενη και κυμαίνεται από 3-40% λόγω προσυστηματικής κάθαρσης. Η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνεται με την αύξηση της δόσης και η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι ως εκ τούτου μη γραμμική. Τριπλασιασμός της ημερήσιας δόσης έχει σαν αποτέλεσμα τον δεκαπλασιασμό της συγκέντρωσης στο πλάσμα, πιθανότατα λόγω κορεσμού των ηπατικών μεταβολικών μηχανισμών. Η προπαφαινόνη είναι κατά 97% συνδεδεμένη με α_1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη χρόνο ημίσειας ζωής 5-8 ώρες. Οι μέγιστες θεραπευτικές δράσεις συμβαίνουν σε συγκεντρώσεις στον ορό 0,2-1,5 mg/ml. Μπορεί να εμφανιστεί εκσεσημασμένη ποικιλία στην φαρμακινητική και φαρμακοδυναμική εξ' αιτίας γενετικά προσδιοριζόμενων διαφορών στον μεταβολισμό.. Άτομα με ισχνό μεταβολισμό της ουσίας, εξ αιτίας μειωμένης ικανότητας του μικροσωμιακού κυτοχρώματος P450 παρουσιάζουν χρόνο ημίσειας ζωής από 15 έως 20 ώρες για την αρχική ουσία και πρακτικά καθόλου 5-hydroxypropafenone. Οι χαμηλές δόσεις κινιδίνης μπορεί να αναστείλουν τον μεταβολισμό της προπαφαινόνης και η στερεοελεκτικότητα του (+)-εναντιομερούς μπορεί να του προσδώσει μη ειδική β -ανασταλτική δράση περίπου 2,5-5% της δραστηριότητας της προπρανολόλης. Τα άτομα με φτωχό μεταβολισμό παρουσιάζουν μεγαλύτερη β -ανασταλτική δράση παρά τα άτομα που μεταβολίζουν το φάρμακο κανονικά

4.4. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται σε δόσεις 150-300 mg από του στόματος κάθε 8 ώρες, όχι πάνω από 1200mg ημερησίως. Οι δόσεις είναι παρόμοιες σε ασθενείς με του ς δύο φαινοτύπους. Η ηπατική δυσλειτουργία ή η ταυτόχρονη χορήγηση τροφής αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα . Δεν έχει αποδειχθεί καλή συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της προπαφαινόνης στο πλάσμα και της αποτελεσματικότητας στην αντιμετώπιση των αρρυθμιών. Η προπαφαινόνη αυξάνει την συγκέντρωση της ουαρφαρίνης, της διγοξίνης και της μετοπρολόλης στο πλάσμα.

4.5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η προπαφαινόνη ενδείκνυται για την θεραπεία των απειλητικών για την ζωή κοιλιακών αρρυθμιών και καταστέλλει αποτελεσματικά τις αυτόματες έκτακτες κοιλιακές συστολές, την μη εμμένουσα και την εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Η αυτοματική φλεβοκομβική συχνότητα κατά την άσκηση μειώνεται. Χρησιμοποιείται για την θεραπεία των ασθενών με κολπική ταχυκαρδία, κομβική επανείσοδο, κολποκοιλιακό επανείσοδο και κολπικό πτερυγισμό ή μαρμαρυγή. Έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε παιδιά. Η προπαφαινόνη αυξάνει τον ουδό βηματοδότησης αλλά δεν αλλάζει τον ουδό απινίδωσης. Συνδέεται με υψηλότερη θνητότητα των ασθενών που επέζησαν αιφνίδιου θανάτου συγκριτικά με τον απινιδωτή. Η σοταλόλη είναι λιγότερο αποτελεσματική όπως φάνηκε στην μελέτη ESVEM. Ο συνδυασμός της με μεξιλετίνη είναι πολύ αποτελεσματικός.

4.6. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Στο 15% των ασθενών εμφανίζονται ελάσσονες εξωκαρδιακές παρενέργειες, με συνηθέστερες την ζάλη, τις διαταραχές της γεύσης και το θάμβος όρασης και λιγότερο συχνές τις παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα. Ενδέχεται να συμβεί επιδείνωση βρογχικού άσθματος. Οι παρενέργειες από το καρδιαγγειακό εμφανίζονται σε ποσοστό 10-15% των ασθενών και περιλαμβάνουν διαταραχές της αγωγής, όπως κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καταστολή του φλεβοκόμβου και επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι αρρυθμογόνες δράσεις της (προαρρυθμική δράση) είναι συχνότερες σε ασθενείς με ιστορικό εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε σχέση με την φλεκαϊνίδη και είναι της τάξης του 5%. Δεν είναι σαφές αν τα δεδομένα της CAST για την φλεκαϊνίδη μπορούν να εφαρμοστούν στην προπαφαινόνη, αλλά ο περιορισμός της εφαρμογής της προπαφαινόνης κατά τρόπο παρόμοιο με τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας I_c φαίνεται να είναι συνετός προς το παρόν, έως ότου υπάρχουν περισσότερες πληροφορίες. Πάντως, οι δράσεις β-

αποκλεισμού του φαρμάκου ενδέχεται να το καθιστούν διαφορετικό από τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας του.

4.7. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

Πολύ λίγες μελέτες έχουν γίνει πάνω στην επίδραση της προπαφαινόνης στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας.⁷⁻¹⁰ Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει ότι η χορήγηση προπαφαινόνης συνδέεται με σημαντικές αλλαγές στους φασματικούς δείκτες της μεταβλητότητας του RR διαστήματος που είναι συμβατές με την αντιαδρενεργική δράση του φαρμάκου, τονίζοντας έτσι την πιθανή κλινική σημασία της ιδιότητας της να αποκλείει τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς

Το φάρμακο έχει βρεθεί να μειώνει σημαντικά την μεταβλητότητα του RR διαστήματος, ενώ δεν μεταβάλλει το μέσο ημερήσιο RR διάστημα (δεν επηρεάζει την μέση ημερήσια συχνότητα). Μειώνει σημαντικά το στοιχείο των χαμηλών συχνοτήτων και αύξησε το στοιχείο των υψηλών συχνοτήτων μειώνοντας έτσι τον λόγο LF/HF – ένα δείκτη της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δράσεις που είναι συμβατές με την β-αδρενεργική δράση του φαρμάκου.

Μετά την μελέτη CAST¹¹, οι β-αναστολείς παρέμειναν η μόνη φαρμακευτική παρέμβαση που μπορεί αποδεδειγμένα να μειώσει τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ένα σύμπλοκο φάρμακο όπως η προπαφαινόνη, συνδυάζοντας διαφορετικές ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση σε ορισμένους ασθενείς σαν αποτέλεσμα πολλαπλών δράσεων σε διαφορετικά επίπεδα¹² Η εξασθένιση της ανταπόκρισης της καρδιακής συχνότητας στην αδρενεργική διέγερση ή η μείωση του μήκους κύκλου της κοιλιακής ταχυκαρδίας όπως καθορίζεται από τις β-αποκλειστικές ιδιότητες μπορεί να επηρεάζει την κινητική των συχνοκαθοριζόμενων επιδράσεων του φαρμάκου παρατείνοντας την διάρκεια των διαστημάτων ανάμεσα στις διεγέρσεις. Έτσι σε περιοχές με ήπια κατασταλαμμένη αγωγή και διεγερσιμότητα, που υπάρχουν σε ασθενείς μετά από έμφραγμα το

μυοκαρδίου αυτές οι επιδράσεις στην συχνότητα μπορεί να προλαμβάνουν την έναρξη ρυθμών από επανείσοδο που επισυμβαίνουν επί παρουσίας περιοχών με μονόδρομο αποκλεισμό προκαλούμενο από τον αποκλεισμό των καναλιών το νατρίου.

Συμπερασματικά η αντίληψη των πολυπαραγοντικών μηχανισμών που ενέχονται στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο¹³ καθώς και η υπόδειξη ότι μερικές προαρρυθμικές δράσεις των αντιαρρυθμικών παραγόντων μπορεί να καταστέλλονται από την συνοδό χορήγηση β-αποκλειστών¹⁴ συνιστούν ένα νέο πλαίσιο μέσα στο οποίο τα ειδικά χαρακτηριστικά κάθε αντιαρρυθμικού φαρμάκου θα πρέπει να επανεκτιμηθούν.

4.8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 4

1. Grant AO. Propafenone: an effective agent for the management of supraventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:353–364
2. Duan D, Fermini B, Nattel S. Potassium channel blocking properties of propafenone in rabbit atrial myocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;264:1113–1123.
3. Spinelli W, Hoffman BF. Mechanisms of termination of reentrant atrial arrhythmias by class I and class III antiarrhythmic agents. *Circ Res.* 1989;65:1565–1579
4. Tai CT, Chen S, Feng A, Yu W, Chen Y, Chang M. Electropharmacologic Effects of Class I and Class III Antiarrhythmia Drugs on Typical Atrial Flutter Insights Into the Mechanism of Termination. *Circulation.* 1998;97:1935-1945
5. Derakhchan K, Page P, Lambert C, Kus T. Effects of procainamide and propafenone on the composition of the excitable gap in canine atrial reentry tachycardia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;270:47–54..
6. Inoue H, Yamashita T, Nozaki A, Sugimoto T. Effects of antiarrhythmia drugs on canine atrial flutter due to reentry: role of prolongation of refractory period and depression of conduction to excitable gap. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1098–1104.
7. Michelucci A, Lazzeri C, Padeletti L, Bagliani G, Colella A, Sabini A, Zipoli R, Costoli A, Pieragnoli P, Gensini GF, Franchi F. Altered values of heart rate variability in patients with relapse of atrial fibrillation during the first

- week after electrical cardioversion: preliminary data. *Ital Heart J.* 2001 Jun;2(6):435-40.
8. Hsieh MH, Chen SA, Wen ZC, Tai CT, Chiang CE, Ding YA, Chang MS. Effects of antiarrhythmic drugs on variability of ventricular rate and exercise performance in chronic atrial fibrillation complicated with ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol.* 1998 Mar 13;64(1):37-45.
 9. Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, Dalla Vecchia L, Finocchiaro ML, Bernasconi R, Cappiello E. Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol.* 1992 Oct 15;70(11):1028-34
 10. Zuanetti G, Latini R, Neilson JM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). *J Am Coll Cardiol.* 1991 Mar 1;17(3):604-12
 11. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med.* 1989 Aug 10;321(6):406-12.
 12. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation.* 1991 Oct;84(4):1831-51.
 13. Lown B. Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol.* 1979 Feb;43(2):313-28.
 14. Myerburg RJ, Kessler KM, Cox MM, Huikuri H, Terracall E, Interian A Jr, Fernandez P, Castellanos A. Reversal of proarrhythmic effects of

flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. Circulation.
1989 Dec;80(6):1571-9.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

4. ΚΟΛΠΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΝΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ ΣΕ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ. ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Υπερκοιλιακές και Κοιλιακές αρρυθμίες και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος δείχνουν μία κirkάδια κατανομή.^{1,2,3,4} Τουλάχιστον εν μέρει, οι κirkάδιες μεταβολές στις καρδιακές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες θεωρείται ότι είναι υπεύθυνες για το παραπάνω. Παρ' όλα αυτά όμως, οι πραγματικές μεταβολές αυτών των ιδιοτήτων κατά τη διάρκεια του 24ώρου έχουν μελετηθεί μόνο σε έναν μικρό αριθμό εργασιών^{5,6,7} με λίγους ασθενείς. Σε μερικές από αυτές, η κολπική και η κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος μετρήθηκαν μη επεμβατικά με τη βοήθεια ενός μόνιμου συστήματος βηματοδοτήσεως^{6,7}. Παρ' όλο που οι κirkάδιες μεταβολές που ευρέθησαν θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με 24ωρες μεταβολές στην δραστηριότητα του ANS, ουδεμία μελέτη έως σήμερα δεν αξιολόγησε την συσχέτιση των ημερησίων μεταβολών στην κολπική και κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο με την συμπεριφορά του ANS. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο τόνος του ANS, που είναι γνωστό ότι επηρεάζει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς, παρουσιάζει κirkάδιες μεταβολές.^{8,9,10} Στις μελέτες αυτές η δραστηριότητα του ANS εκτιμήθηκε μη επεμβατικά μέσω της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας.

Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε τις 24ωρες μεταβολές στην κολπική και την κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο μη επεμβατικά σε ασθενείς που έφεραν μόνιμο τεχνητό βηματοδότη και διερευνήσαμε τα ακόλουθα ερωτήματα:

1. Εάν και κατά πόσον οι κirkάδιες μεταβολές στην κολπική και την κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο υπάρχουν πραγματικά και εάν αυτές σχετίζονται με τις 24ωρες μεταβολές στην δραστηριότητα του ΑΝΣ, όπως αυτή εκτιμάται από την μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας.
2. Εάν και κατά πόσον οι κirkάδιες μεταβολές στην κολπική και την κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο είναι διαφορετικές σε ασθενείς που βηματοδοτούνται λόγω συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου και σε αυτούς που έχουν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

5.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην μελέτη αυτή περιελήφθησαν ασθενείς που βηματοδοτήθηκαν με έναν διπλοεστιακό βηματοδότη για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι βηματοδότες (Thera D 7940, Thera DR 7944, Kappa D703 and Kappa DR703, Medtronic Inc. Minneapolis, Minnesota, USA) είχαν την δυνατότητα μη επεμβατικής ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης (programmed stimulation). Η αιτιολογία της εμφυτεύσεως ήταν είτε το σύνδρομο του νοσούντος φλεβοκόμβου ή ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Όλοι οι εθελοντές είχαν φυσιολογική αντικειμενική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις και κανείς δεν είχε ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Υπερηχοκαρδιογράφημα και Doppler που έγινε στους ασθενείς δεν ανέδειξε οργανική καρδιακή νόσο και η λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας ήταν φυσιολογική. Όλα τα αντιαρρυθμικά φάρμακα και άλλα καρδιολογικά φάρμακα διεκόπησαν για τουλάχιστον 5 περιόδους ημισείας ζωής πριν την μελέτη.

Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για ένταξή τους στην μελέτη, η οποία ήταν αποδεκτή από την Επιτροπή Ηθικής του Νοσοκομείου.

5.2.1. Ερευνητικό Πρωτόκολλο

Οι ασθενείς εισάγονταν στο Νοσοκομείο το πρωί. Οι βηματοδότες προγραμματιζόταν σε DDD με βασικό ρυθμό 35 bpm για ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και 60 bpm για αυτούς με νοσούντα φλεβόκομβο. Οι κολπική και κοιλιακή ανερέθιστος περίοδος μετρήθηκαν από την ώρα 12:00 και ανά δύο ώρες για συνολικό χρόνο 24 ωρών, μη επεμβατικά όπως περιγράφεται παρακάτω.

Στους ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και φυσιολογική λειτουργία του φλεβοκόμβου ελήφθησαν συνεχείς καταγραφές Holter 24 ωρών για

την εκτίμηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, με το σκεπτικό να παρθούν πληροφορίες για μεταβολές του τόνου του ΑΝΣ, που είναι γνωστό ότι επηρεάζει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς. Οι ασθενείς αυτοί θεωρήθηκαν ότι έχουν φυσιολογική λειτουργικότητα φλεβοκόμβου όταν ο διορθωμένος χρόνος ανανήψεως του φλεβοκόμβου ήταν μεγαλύτερος από 550 ms και η καρδιακή συχνότητα τους και τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης ήταν μεγαλύτερη από 75% της προβλεπόμενης για την ηλικία του εξεταζομένου.

Κατά το χρόνο που οι ασθενείς ήταν εναργείς, η δραστηριότητά τους δεν περιορίστηκε, τους δόθηκε όμως η οδηγία να αναπαύονται σε ύπια θέση τουλάχιστον 20 λεπτά πριν τις μετρήσεις. Πριν τον ύπνο, η κεφαλή του προγραμματιστή εξασφαλιζόταν στην θέση της με ελαστικό επίδεσμο, για να μην αφυπνίζονται οι άρρωστοι από τους χειρισμούς κατά τη διάρκεια των μετρήσεων.

5.2.2. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Οι ανερέθιστες περιόδους μετρήθηκαν από το κοιλιακό ηλεκτρόδιο, που είχε τοποθετηθεί στο δεξιό ωτίο και το κοιλιακό ηλεκτρόδιο, που ήταν τοποθετημένο στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Οι ανερέθιστες περιόδους προσδιορίστηκαν με την χρήση ενός έκτοπου ερεθίσματος μετά από μία ακολουθία 8 ορθότοπων ερεθισμάτων με μία παύση 4 δευτερολέπτων μεταξύ κάθε ακολουθίας. Σε ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, χρησιμοποιήθηκε μία DDD ακολουθία 8 ερεθισμάτων πριν την εισαγωγή του έκτοπου. Τα ερεθίσματα ήταν διπολικά, με την κάθοδο στον άπω πόλο με ένα εύρος παλμού 1,0 ms και μία ένταση διπλάσια από τον διαστολικό ουδό. Ο τελευταίος μετράτο πριν από κάθε μέτρηση ανερέθιστης περιόδου. Οι ανερέθιστες περιόδους μετρήθηκαν σε βήματα των 8 ms, σε μήκος κύκλου 600 ms και 500 ms. Η διαδικασία επαναλαμβανόταν δύο φορές και ελαμβάνοντο οι μέσες τιμές των ανερέθιστων περιόδων.

Ορισμοί:

Η κολπική και η κοιλιακή ανερέθιστες περιόδοι ορίζονται ως το μέγιστο διάστημα (S1-S2) από το τελευταίο ορθότοπο ερέθισμα της ακολουθίας έως το έκτοπο, εις το οποίο το ερέθισμα S2 αποτυγχάνει να προκαλέσει μία κολπική ή κοιλιακή απάντηση αντίστοιχα.

5.2.3. Ανάλυση μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας

Συνεχείς 24ωρες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές; ελήφθησαν με τη βοήθεια φορητού 3-κάναλου συσκευής καταγραφής και αναλύθηκαν με τη βοήθεια ενός αναλυτού ELATEC V3-03 (ELA Medical, Paris, France). Η καταγραφή άρχιζε στις 12:00 σε όλους τους ασθενείς. Οι φασματικοί δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας υπολογίσθηκαν με μετατροπή κατά Fourier του κάθε δεκαλέπτου πριν από τις μετρήσεις των ανερέθιστων περιόδων.

Η Φασματική ισχύς υπολογίσθηκε ποσοτικά και εκφράσθηκε σαν ms^2 , μετά από μέτρηση των επιφανειών δύο περιοχών συχνοτήτων: χαμηλή συχνότητα (LF: 0.04-0.15 Hz), που είναι δείκτης δραστηριότητας του συμπαθητικού με επιρροή από το παρασυμπαθητικό και υψηλή συχνότητα (HF: 0.15-0.40 Hz), που είναι δείκτης του παρασυμπαθητικού τόνου. Ο λόγος LF/HF υπολογίσθηκε σαν ένας δείκτης της ισορροπίας συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού. Στην ανάλυση αυτή, μόνο κύκλοι στους οποίους βηματοδοτούνταν οι κοιλίες και που ήταν εντός του 25% του προηγούμενου κύκλου επιλέγηκαν για τον υπολογισμό της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Τα φίλτρα εξαίρεσαν τα συζευκτικά διαστήματα όλων των έκτοπων συστολών και των αναπληρωματικών τους παυλών. Η ταξινόμηση των συστολών επιβεβαιώθηκε και διορθώθηκε κατάλληλα, όπου ήταν απαραίτητο, από έμπειρο στην ανάλυση Holter καρδιολόγο.

Πριν της είσοδό τους στην μελέτη, όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κολπική και κοιλιακή διέγερση με ένα επιθετικό πρωτόκολλο (3 έκτοπα ερεθίσματα σε βασικό μήκος κύκλου 600 και 500 ms) για να αποκλεισθεί επαγωγίμος αρρυθμία.

Ουδείς ασθενείς είχε προκλητή κοιλιακή αρρυθμία, αλλά 3 ασθενείς παρουσίασαν κολπική μαρμαρυγή και τελικώς αποκλείστηκαν από την μελέτη. Επί πλέον, ασθενείς με παλίνδρομο κολποκοιλιακή αγωγή και αυτοί εις τους οποίους δεν ήταν δυνατόν να έχουμε αξιόπιστες καταγραφές αποκλείστηκαν.

5.2.4. Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm SD. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της Ανάλυσης της μεταβλητότητας πολλαπλών μετρήσεων (Repeated measures analysis of variance) με ένα παράγοντα ομαδοποίησης, την ένδειξη βηματοδότησης για να μελετηθεί η κirkάδια διακύμανση της κολπικής και της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου και της Μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Η συσχέτιση μεταξύ του λόγου LF/HF και της κολπικής και κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου εξετάστηκε χρησιμοποιώντας μεθόδους γραμμικής παλινδρόμησης.

Κριτήριο για την στατιστική σημαντικότητα θεωρήθηκε η τιμή του p κάτω από 0,05.

5.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τελικώς, 24 συνολικά άρρωστοι ηλικίας 67.1 ± 9.6 ετών συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Από αυτούς, 11 ασθενείς είχαν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό με φυσιολογική λειτουργία του φλεβοκόμβου και 13 ασθενείς είχαν σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου. Η μέση ηλικία δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο αυτές υποομάδες. (67.2 ± 6.6 έναντι 67.0 ± 11.0 έτη, αντίστοιχα). Ο μέσος χρόνος από την εμφύτευση ήταν 24 ± 10 μήνες. Σε ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό

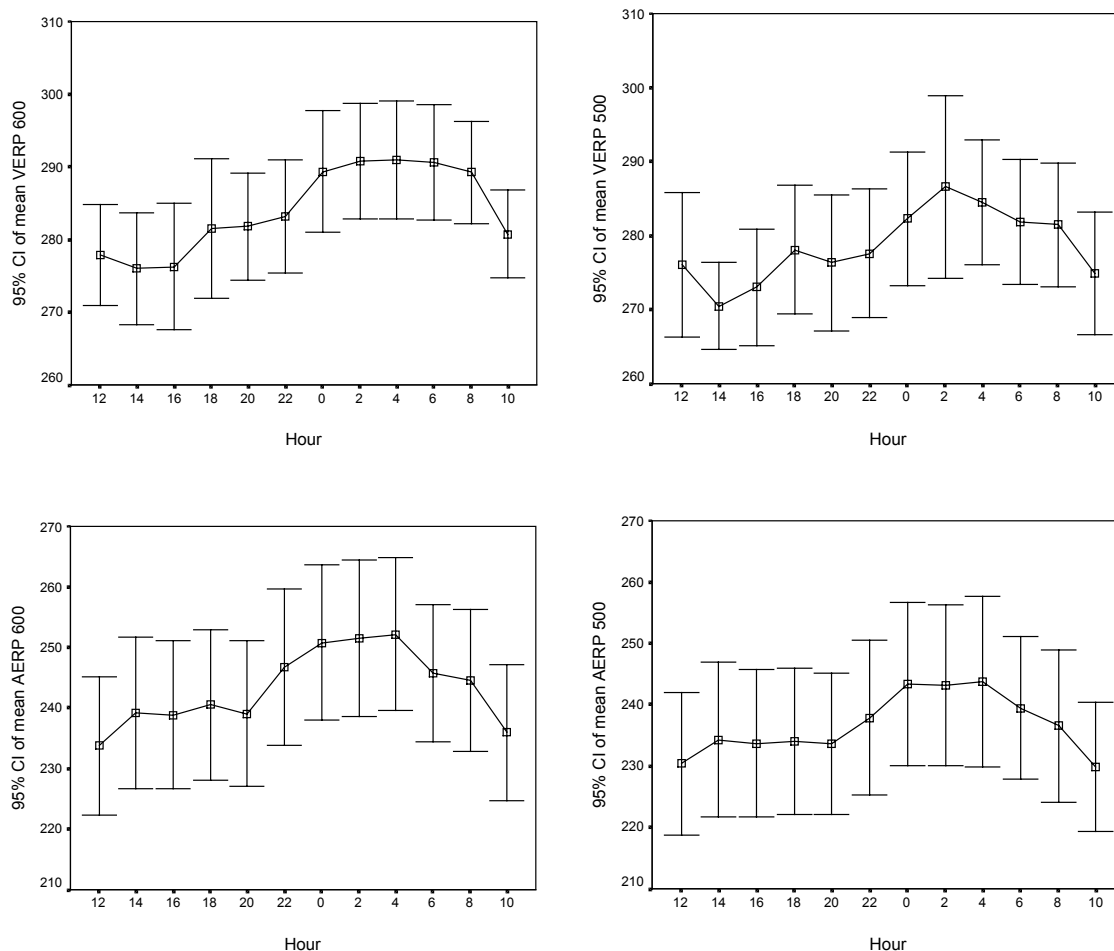
αποκλεισμό, αυτός ήταν ιδιοπαθής και επίκτητος. Οι καταγραφές Holter έδειξαν ότι σε αυτήν την ομάδα των ασθενών, η κολπική αίσθηση ακολουθούμενη από κοιλιακή βηματοδότηση ελάμβανε χώρα στο $98 \pm 5\%$ του χρόνου από την εμφύτευση του βηματοδότη. Στην ομάδα των ασθενών με τον νοσούντα φλεβόκομβο η κολπική βηματοδότηση ακολουθούμενη από κοιλιακή αίσθηση επισυνέβαινε στο $97 \pm 9\%$ του χρόνου από την εμφύτευση, αφού η κοιλιακή διέγερση γινόταν μέσω του φυσιολογικού συστήματος αγωγής

5.3.1. Κιρκάδια μεταβολή στην κολπική και κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο

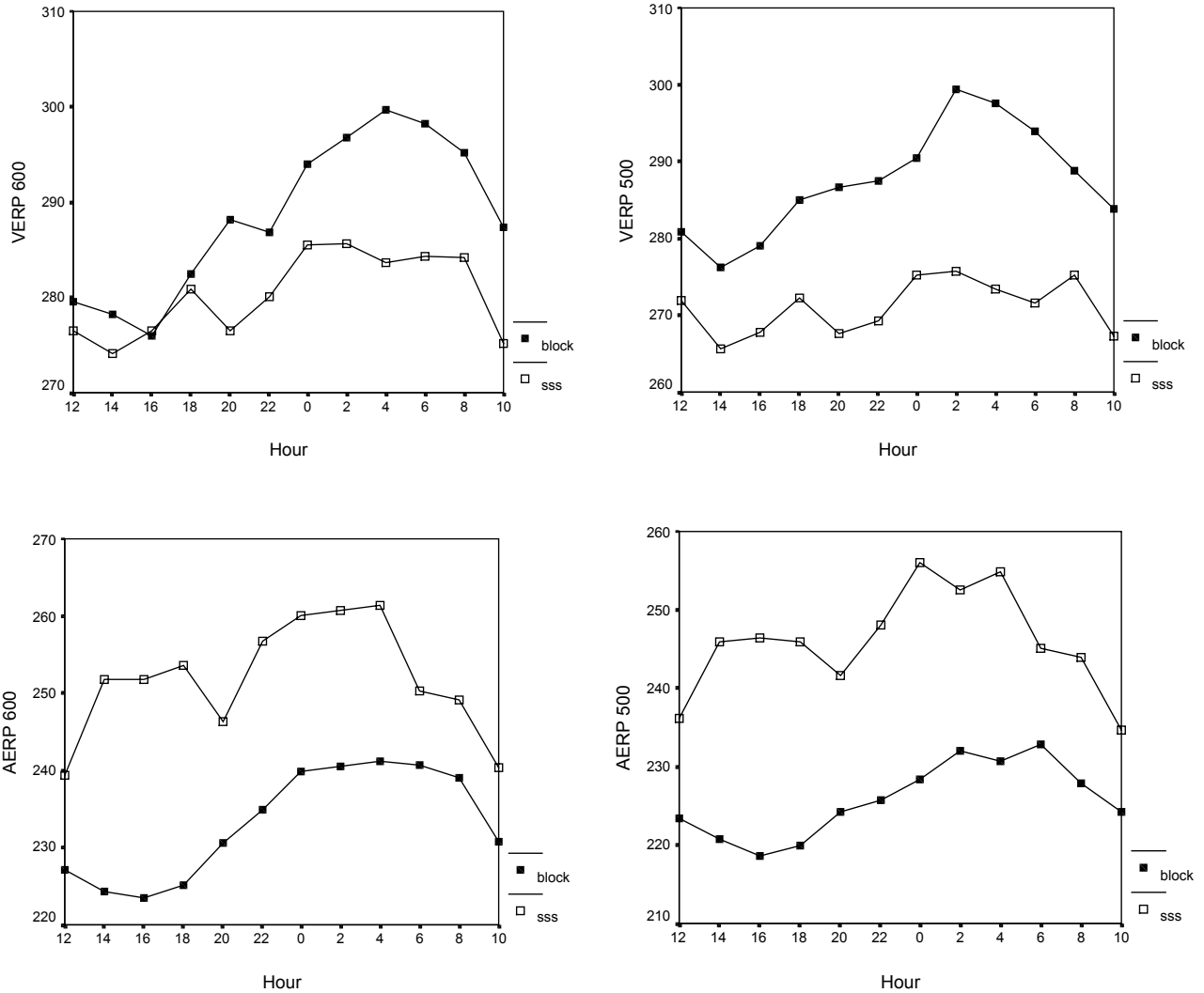
Αμφότερες η κολπική και η κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος παρουσίασαν σημαντική κιρκάδια μεταβλητότητα στα δύο μήκη κύκλων που χρησιμοποιήθηκαν (Εικ. 1). Οι υψηλότερες τιμές αμφοτέρων κατεγράφησαν κατά τη διάρκεια της νύκτας, μεταξύ 22:00 και 06:00, ενώ οι τιμές κατά την διάρκεια της ημέρας ήταν σαφώς χαμηλότερες.

Σε μία ανάλυση των κολπικών και κοιλιακών ανερέθιστων περιόδων με βάση την ένδειξη της βηματοδοτήσεως, η κιρκάδια μεταβολή υπήρχε και στις δύο υποομάδες με τον πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (Εικόνα 2). Όμως, οι νυκτερινές τιμές των κοιλιακών ανερέθιστων περιόδων ήταν σημαντικά υψηλότερες (μεταξύ 22:00 και 8:00) στους ασθενείς με τον πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό σε σχέση με αυτούς με τον νοσούντα φλεβόκομβο ($p < 0.05$).

Εν αντιθέσει, οι ημερήσιες τιμές των κολπικών ανερέθιστων περιόδων ήταν σημαντικά υψηλότερες (μεταξύ 10:00 και 20:00) στην υποομάδα του συνδρόμου του νοσούντος φλεβοκόμβου ($p < 0.05$).



Εικόνα 5. 1: Καμπύλες που δείχνουν την κυκλάδια μεταβλητότητα (Η τιμή του p για νυχθημέρια επίδραση είναι μικρότερη του 0,001) στον κόλπο και την κοιλία σε όλους τους αρρώστους. Φαίνονται οι μέσες τιμές και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) των μετρήσεων σε βηματοδοτικούς κύκλους 500 και 600ms)

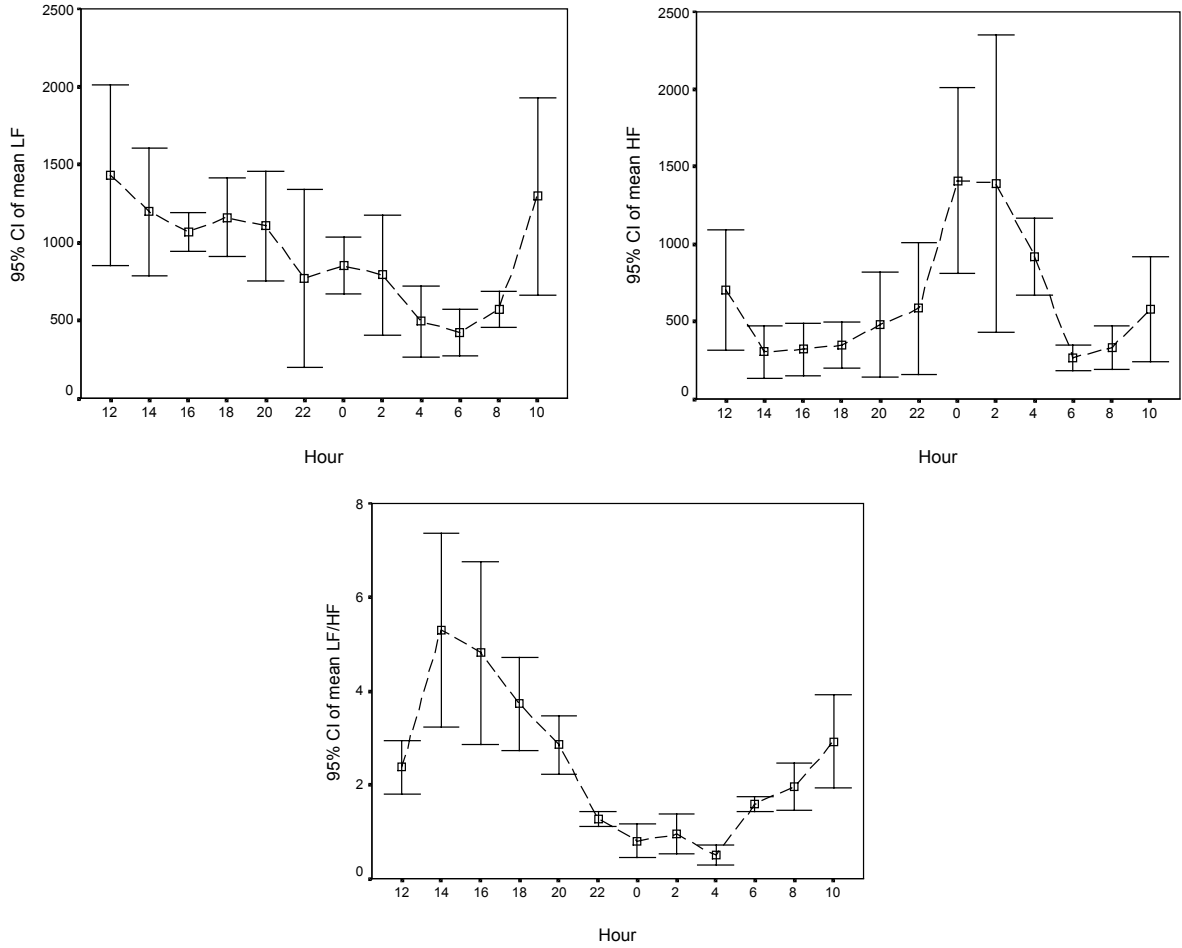


Εικόνα 5.2 : Γραφήματα που δείχνουν ότι η κιρκάδια διακύμανση της μέσης δραστηκής ανερέθιστης περιόδου των κόλπων (AERP) και των κοιλιών (VERP) διατηρείται ακόμα και όταν οι ασθενείς διαχωριστούν σε 2 υποομάδες, μία με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό (block) και μία με Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (SSS) στα 600 και 500 ms βηματοδοτικό κύκλο. Η τιμή του p για νυχθημέρια επίδραση είναι μικρότερη του 0,001 και για τις δύο ομάδες.

5.3.2. Κιρκάδια μεταβολή στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας.

Όλοι οι ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό στους οποίους έγινε ανάλυση μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας, ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό καθ όλη τη διάρκεια του 24ώρου παρακολούθησης. και ο βηματοδότης αισθανόταν τον κόλπο και βηματοδοτούσε την κοιλία. Οι δείκτες HF, LF και ο λόγος LF/HF παρουσίασαν σημαντική κιρκάδια μεταβολή 1(Εικόνα 3).

Οι υψηλότερες τιμές για την HF παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της νύκτας, οπότε η LF και ο λόγος LF/HF είχαν τις χαμηλότερές τους τιμές. Βρήκαμε ακόμη σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ κολπική και κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου και του λόγου LF/HF σε μήκη κύκλου 600 και 500 ms (κολπικές ERPs $r = -0.889$ και $r = -0.876$, αντίστοιχα, κοιλιακές ERPs $r = -0.848$ and $r = -0.809$, αντίστοιχα; $p < 0.01$ για όλες τις τιμές. Εικ. 4).



Εικόνα 5.3: Εικοσιτετράωρη διακύμανση των μέσων τιμών και του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) των δεικτών της χαμηλής συχνότητας (LF), υψηλής συχνότητας (HF) και του λόγου LF/HF. Οι τιμές είναι σε msec². Όλοι αυτοί οι δείκτες παρουσιάζουν κινκάρδια μεταβλητότητα ($p < 0,05$). Λεπτομερής ανάλυση στο κείμενο.

5.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μελέτη αυτή βρήκαμε ότι η κολπική και κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος σε ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή νοσούντα φλεβόκομβο δείχνει σημαντική κιρκάδια μεταβολή.

Για πρώτη φορά δείξαμε ότι αυτή η κιρκάδια μεταβολή συσχετίζεται με κιρκάδιες μεταβολές στον τόνο του ΑΝΣ, όπως αυτός εκφράζεται από την μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας.

Επιπρόσθετα, βρήκαμε ότι οι ασθενείς με νοσούντα φλεβόκομβο έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές κολπικής ανερέθιστης περιόδου κατά τη διάρκεια της ημέρας από τους ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ενώ οι τελευταίοι έχουν υψηλότερες τιμές κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου κατά τη διάρκεια της νύκτας.

5.4.1. Κιρκάδια μεταβολή στην κολπική ανερέθιστη περίοδο

Στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δύο εργασίες, που εξέτασαν μεταβολές στην κολπική ανερέθιστη περίοδο κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου. Στη πρώτη από αυτές⁵ η κολπική ανερέθιστη περίοδος μετρήθηκε διαφλέβια μέσω προσωρινών καθετήρων, οι οποίοι όμως δεν εξασφαλίζουν μετρήσεις από το ίδιο σημείο κάθε φορά, εφ' όσον μικρές μετατοπίσεις μπορεί να επισυμβούν. Η δεύτερη μελέτη⁶ περιελάμβανε 10 αρρώστους βηματοδοτούμενους λόγω πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Η κολπική ανερέθιστος περίοδος μετράτο κάθε 4 ώρες κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού και βηματοδοτικού ρυθμού 80-90 bpm. Και στις δύο παραπάνω μελέτες ευρέθηκε ότι η κολπική ανερέθιστος περίοδος δείχνει κιρκάδια κατανομή, με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Παρά το ότι έγιναν εικασίες για να εξηγηθούν αυτές της αλλαγές της κολπικής

ανερέθιστης περιόδου βασιζόμενες στην ημερήσια διακύμανση του τόνου του ΑΝΣ, αυτές δεν βασίσθηκαν σε κάποια μέθοδο.

Τα ευρήματα της δικής μας εργασίας έρχονται σε συμφωνία με τα των παραπάνω μελετών, όσον αφορά την κολπική ανερέθιστη περίοδο. Επιπλέον, εμείς βρήκαμε ότι οι υψηλότερες τιμές επισυνέβαιναν κατά τη διάρκεια του ύπνου, μεταξύ 22:00 και 06:00. Κατά την περίοδο αυτή, στην ομάδα των ασθενών με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ο λόγος LF/HF, που είναι δείκτης της ισορροπίας συμπαθητικού -παρασυμπαθητικού, εμφάνισε τις χαμηλότερες του τιμές, λόγω μείωσης του LF και ταυτόχρονης αύξησης του HF. Όπως είναι γνωστό, η HF αντανακλά παρασυμπαθητική δραστηριότητα, και η LF δίνει κυρίως ένα μέτρο της συμπαθητικής δραστηριότητας, με κάποια όμως επιρροή και από το παρασυμπαθητικό σύστημα. Επομένως, κατά την διάρκεια του ύπνου, οπότε κυριαρχεί το παρασυμπαθητικό, βρήκαμε την κολπική ανερέθιστη περίοδο να φθάνει τις υψηλότερες τιμές της.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η διέγερση του παρασυμπαθητικού βραχύνει την κολπική ανερέθιστη περίοδο¹¹⁻¹⁵, ενώ η διέγερση του συμπαθητικού μπορεί είτε να την αυξήσει είτε να την μειώσει, μέσω διεγέρσεως των α- ή των β-receptors αντίστοιχα.¹⁶⁻¹⁸ Σε αυτήν την μελέτη, παρά την αυξημένη δραστικότητα του παρασυμπαθητικού κατά την νύκτα, η μείωση της συμπαθητικής διεγέρσεως φαίνεται να είναι αυτή που οδηγεί στην αύξηση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου μέσω μειωμένης διεγέρσεως των β-υποδοχέων. Επιπλέον, κατά το 24ωρο, βρήκαμε μία σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του λόγου LF/HF και της κολπικής ανερέθιστης περιόδου.

Όταν οι ασθενείς αναλύθηκαν ξεχωριστά, σε 2 υποομάδες, ανάλογα με την ένδειξη που είχαν για βηματοδότηση, το κιρκάδιο πρότυπο της κολπικής ανερέθιστης περιόδου παρέμεινε, και στους ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και σε

εκείνους με το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου. Ήταν ενδιαφέρον όμως ότι η τελευταία ομάδα εμφάνισε σημαντικά υψηλότερες τιμές κολπικής ανερέθιστης περιόδου κατά την διάρκεια της ημέρας. Μία τέτοια διαφορά στην κολπική ανερέθιστη περίοδο ανάμεσα σε ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και με νοσούντα φλεβοκόμβο δε είχε δειχθεί μέχρι τώρα. Σε ασθενείς που βηματοδοτούνται λόγω νοσούντος φλεβοκόμβου η κολπική βηματοδότηση είναι πιο συχνή, όπως πράγματι συνέβαινε με τους δικούς μας αρρώστους, στους οποίους συνέβαινε κολπική βηματοδότηση και κοιλιακή αίσθηση στο $97 \pm 9\%$ του χρόνου. Αυτή η κολπική βηματοδότηση θα μπορούσε να οδηγήσει σε περιοχικές αλλαγές στην νεύρωση του κόλπου και επομένως και σε διαφορετικό αποτέλεσμα στους δύο κλάδους του ΑΝΣ απ' ότι στους ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Αυτή η ερμηνεία της μακρότερης κολπικής ανερέθιστης περιόδου, που συμβαίνει κατά την ημέρα σε ασθενείς βηματοδοτούμενους λόγω νοσούντος φλεβοκόμβου, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Θα μπορούσε να είναι ένας από τους λόγους για την παρατηρούμενη κολπική ηλεκτρική σταθεροποίηση και μείωση στην επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς υπό κολπική βηματοδότηση. Το υψηλό ποσοστό της κολπικής βηματοδοτήσεως στους ασθενείς μας είναι δείκτης σοβαρής χρονοτρόπου ανεπάρκειας, η οποία επίσης πρέπει να ληφθεί υπόψιν, αφού θα μπορούσε να έχει επηρεάσει τα ευρήματά μας.

5.4.2. Κιρκάδια μεταβολή στην κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο

Τα ευρήματα της μελέτης αυτής είναι σε συμφωνία με αυτά προηγούμενων εργασιών, όσον αφορά την κιρκάδια διακύμανση της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου.⁵⁻⁷ Και εμείς βρήκαμε μεταβολές στην κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο κατά την διάρκεια του 24ώρου, με τις υψηλότερες τιμές να εμφανίζονται κατά την νύκτα μεταξύ των ωρών 22:00 και 06:00. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα ο λόγος LF/HF

ratio είχε την ελάχιστη τιμή του για τους ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Πιο γενικά, κατά την διάρκεια του 24ώρου υπήρχε μία ισχυρά αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο και τον λόγο LF/HF. Είναι όμως γνωστό, ότι η κοιλιακή ανερεθιστότητα αυξάνεται από παρασυμπαθητική και μειώνεται από συμπαθητική δράση¹⁹⁻²¹ και ότι το τελευταίο κυριαρχεί στον έλεγχο της κοιλιακής ανερεθιστότητας.

Ήταν ενδιαφέρον ότι, όπως στην περίπτωση της κολπικής ανερέθιστης περιόδου, αν και οι δύο ομάδες ασθενών διατήρησαν το κirkάδιο πρότυπο μεταβολής, όταν αναλύθηκαν ξεχωριστά, αυτοί που είχαν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου, από αυτούς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και κυρίως κατά τη διάρκεια της νύκτας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι και σε αυτήν την περίπτωση δεν είναι γνωστό αν αυτές οι δύο κατηγορίες αρρώστων έχουν διαφορετικές κοιλιακές ανερέθιστες περιόδους πριν την εμφύτευση του βηματοδότη. Η κύρια διαφορά ανάμεσα σε αυτές τις δύο ομάδες μετά την εμφύτευση του βηματοδότη είναι ότι στους ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό η κοιλία βηματοδοτείται ενώ στον νοσούντα φλεβοκόμβο η κοιλία διεγείρεται από το ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς. Σε μία προηγούμενη εργασία,²² εδείχθη ότι κατά την διάρκεια της κοιλιακής βηματοδοτήσεως, οι πρώιμα διεγειρόμενες περιοχές εμφανίζουν τμηματικές διαταραχές στην αδρενεργική νεύρωση. Αυτές οι διαταραχές θα μπορούσαν πιθανώς να παίξουν έναν ρόλο στις παρατηρούμενες διαφορές στην τιμή της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου ανάμεσα στις δύο υποομάδες των ασθενών. Αυτό χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.

5.4.3. Κλινικές εφαρμογές

Αρκετές υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες παρουσιάζουν κιρκάδια κατανομή η οποία σε κάποιο βαθμό θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα της ημερήσιας διακυμάνσεως της κολπικής και κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου. Αυτές οι διαφορές σχετίζονται άμεσα με την κιρκάδια μεταβολή του τόνου του ΑΝΣ. Επομένως, φάρμακα, που επηρεάζουν την κιρκάδια μεταβολή του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος θα μπορούσαν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην θεραπεία τέτοιων αρρυθμιών.

5.4.4. Περιορισμοί της μελέτης

Τα ευρήματά μας σχετίζονται με ασθενείς που βηματοδοτούνται λόγω συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου ή πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού χωρίς οργανική καρδιακή νόσο. Επομένως δεν γνωρίζουμε εάν και κατά πόσον τα αποτελέσματά μας μπορούν να γενικευθούν και σε μη βηματοδοτηθέντες αρρώστους με ή άνευ οργανικής καρδιακής νόσου. Παρά το ότι η μόνιμη βηματοδότηση εξασφαλίζει ότι οι μετρήσεις έγιναν από το ίδιο σημείο κάθε φορά καθ' όλο το 24ωρο, η χρόνια βηματοδότηση επίσης μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της αιμάτωσης και/ή νεύρωσης του μυοκαρδίου. Τουλάχιστον στην περίπτωση του κοιλιακού μυοκαρδίου, τέτοιες διαταραχές έχουν τεκμηριωθεί.^{22,23,24} Δεν είναι όμως γνωστό εάν και κατά πόσον παρόμοιες αλλαγές μπορούν να διαπιστωθούν στο κολπικό μυοκάρδιο. Πάντως τέτοιες αλλαγές θα ήταν πιθανό να οδηγήσουν σε περιοχικές μεταβολές στις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους του κολπικού και κοιλιακού μυοκαρδίου και σε διαφορετική επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε αυτές τις περιοχές. Ένας επιπλέον περιορισμό αυτής της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε στην εργασία μας ήταν ότι η διαθεσιμότητα ενός μόνο σημείου βηματοδοτήσεως στον κόλπο και ενός στην κοιλία δεν επέτρεψε τον προσδιορισμό της κατανομής της

ανερεθιστότητας και τη σχέση της με της κirkάδιες μεταβολές της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Επιπρόσθετα η κirkάδια συμπεριφορά του ΑΝΣ δεν μπόρεσε να εκτιμηθεί σε αρρώστους με νοσούντα φλεβόκομβο, εξ' αιτίας της συνεχούς κολπικής βηματοδοτήσεως. Ακόμα, η δραστηριότητα του ΑΝΣ των ασθενών θα μπορούσε να έχει επηρεασθεί από την παρουσία τους στο Νοσοκομείο και από την περίοδο αναπαύσεως των 20 λεπτών πριν από κάθε μέτρηση και μπορεί να μην αντιπροσωπεύει κατ' ανάγκην επ' ακριβώς αυτήν που συμβαίνει κατά την καθημερινή τους ζωή.

5.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς που βηματοδοτούνται χρονίως λόγω συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου ή πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού υπάρχει σημαντική κirkάδια διακύμανση στην κολπική και την κοιλιακή ενεργό ανερέθιστη περίοδο. Τουλάχιστον σε ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, αυτή η διακύμανση συσχετίζεται ισχυρά με τις ημερήσιες διακυμάνσεις στην δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως αυτό εκφράζεται με παραμέτρους, που σχετίζονται με την μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας. Οι ασθενείς που βηματοδοτούνται λόγω νοσούντος φλεβοκόμβου παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην κολπική και κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο από αυτούς που βηματοδοτούνται λόγω πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Όμως, ο μηχανισμοί, που είναι υπεύθυνοι για αυτές τις διαφορές, αλλά και η πιθανή τους σημασία θα πρέπει να διαλευκανθούν με περαιτέρω μελέτες.

5.6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 5

1. Kupari M, Koskinen P, Leinonen H. Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J.* 1990; 120(6 Pt 1): 1364-9.
2. Viskin S, Golovner M, Malov N, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J.* 1999; 20(19): 1429-34.
3. Lampert R, Rosenfeld L, Batsford W, Lee F, McPherson C. Circadian variation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 1994; 90(1):241-7.
4. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol.* 1987; 60(10): 801-6.
5. Cinca J, Moya A, Figueras J, Roma F, Rius J. Circadian variations in the electrical properties of the human heart assessed by sequential bedside electrophysiologic testing. *Am Heart J.* 1986; 112(2):315-21.
6. Huikuri HV, Yli-Mayry S, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ. Diurnal fluctuations in human ventricular and atrial refractoriness. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1995;18(7):1362-8.
7. Kong TQ Jr, Goldberger JJ, Parker M, Wang T, Kadish AH. Circadian variation in human ventricular refractoriness. *Circulation.* 1995; 92(6):1507-16.

8. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*. 1990; 81(2): 537-47.
9. Molgaard H, Sorensen KE, Bjerregaard P. Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1991; 68(8):777-84.
10. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1990; 65(5):391-3.
11. Alessi R, Nusynowitz M, Abildskov JA, Moe GK: Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am J Physiol* 1958;194:406-410.
12. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*. 1974;8(5):647-55.
13. Prystowsky EN, Naccarelli GV, Jackman WM, Rinkenberger RL, Heger JJ, Zipes DP. Enhanced parasympathetic tone shortens atrial refractoriness in man. *Am J Cardiol*. 1983; 51:96-100.
14. Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. *Circ Res*. 1987; 60:942-51.
15. Takei M, Furukawa Y, Narita M et al. Synergistic nonuniform shortening of atrial refractory period induced by autonomic stimulation. *Am J Physiol*. 1991; 261(6 Pt 2):H1988-93.

16. Govier WC, Mosal NC, Whittington P, Broom AH. Myocardial alpha and beta-adrenergic receptors as demonstrated by atrial functional refractory-period changes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966; 154:255-63.
17. Pappano AJ. Propranolol-insensitive effects of epinephrine on action potential repolarization in electrically driven atria of the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther.* 1971; 177:85-95.
18. Giotti A, Ledda F, Mannaioni PF. Effects of noradrenaline and isoprenaline, in combination with a and b receptor blocking substances, on the action potential of cardiac Purkinje fibres. *J Physiol (Lond).* 1973; 229:99-113.
19. Schwartz PJ, Verrier RL, Lown B. Effect of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness in dogs. *Circ Res.* 1977;40: 536-40.
20. Nattel S, Euler DE, Spear JF, Moore EN. Autonomic control of ventricular refractoriness. *Am J Physiol.* 1981;241:H878-82.
21. Morady F, Kou WH, Nelson SD, et al. Accentuated antagonism between beta-adrenergic and vagal effects on ventricular refractoriness in humans. *Circulation.* 1988;77:289-97.
22. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Chrysostomakis SI, et al. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers: An I.¹²³-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. The effects of long term ventricular apical pacing on cardiac sympathetic innervation. An I.¹²³-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Eur Heart J* 2001; 22:323-332.
23. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29:744-9.

24. Skolidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, Chrysostomakis SI, Igoumenidis NE, Karkavitsas NS, Vardas PE. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. J Am Coll Cardiol. 2001 Jan;37(1):124-9.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΠΑΦΑΙΝΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΝΕΡΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΠΛΟΕΣΤΙΑΚΟ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗ

6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός αντιαρρυθμικών χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση των υπερκοιλιακών αρρυθμιών και ιδιαίτερα της κολπικής μαρμαρυγής-πτερυγισμού, που έχουν ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου.

Η προπαφαινόνη, ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο της κατηγορίας I_c, είναι από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τον σκοπό αυτό αλλά και για την θεραπεία των επικίνδυνων για την ζωή κοιλιακών αρρυθμιών¹⁻¹⁰. Το φάρμακο, εκτός από την μεγάλη αποτελεσματικότητα στην διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού αλλά και επιτυχία του στην ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό ασθενών με υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες (ιδιαίτερα κολπική μαρμαρυγή-πτερυγισμό), παρουσιάζει ένα εξαιρετικά ευνοϊκό προφίλ από πλευράς παρενεργειών¹¹⁻¹³

Είναι γεγονός, όπως έχει αναφερθεί εκτενώς στο γενικό μέρος της παρούσης διατριβής, ότι ο τόνος του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) που επηρεάζει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς, παρουσιάζει κιρκάδιες μεταβολές. Αυτές τουλάχιστον εν μέρει, είναι υπεύθυνες για την κιρκάδια μεταβολή που παρουσιάζουν οι υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες, και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να μελετήσει την επίδραση της προπαφαινόνης στην

κirkάδια διακύμανση της κολπικής και κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου, σε ασθενείς που έφεραν μόνιμο διπλοεστιακό βηματοδότη λόγω συνδρόμου βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας στα πλαίσια Νοσούντος φλεβοκόμβου και έλαβαν προπαφαινόνη για την αντιμετώπιση των υποτροπιών της ταχυαρρυθμίας τους.

6.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην μελέτη αυτή περιελήφθησαν ασθενείς που βηματοδοτήθηκαν με έναν διπλοεστιακό βηματοδότη για τουλάχιστον 6 μήνες. Οι βηματοδότες (Kappa DR703, Medtronic Inc. Minneapolis, Minnesota, USA) είχαν την δυνατότητα μη επεμβατικής ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης (programmed stimulation).

Αιτιολογία εμφύτευσης ήταν συμπτωματικό σύνδρομο βραδυκαρδίας ταχυκαρδίας στα πλαίσια Νοσούντος φλεβοκόμβου και φυσιολογική κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για την ένταξή τους στην μελέτη ή οποία ήταν αποδεκτή από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου.

Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική αντικειμενική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις και κανείς δεν είχε ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος δεν ανέδειξε αξιοσημείωτη δομική καρδιακή νόσο και είχαν φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Φάρμακα που μπορούσε να επηρεάσουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς διεκόπησαν τουλάχιστον 5 ημιπεριόδους ζωής πριν την μελέτη

6.2.1. Ρύθμιση των βηματοδοτών

Η ρύθμιση των βηματοδοτών των ασθενών γίνεται πάντα με γνώμονα την κατά το δυνατόν διατήρηση της διέγερσης των κοιλιών μέσω του αυτόχθονου ερεθισματοαγωγού συστήματος (αν αυτό λειτουργεί απρόσκοπτα). Αυτό γίνεται προγραμματίζοντας μακρό σχετικά διάστημα κολποκοιλιακής καθυστέρησης (γύρω στα 180 ms) με ταυτόχρονη ενεργοποίηση της ικανότητας των συγκεκριμένων βηματοδοτών για αυτόματη ανίχνευση του ενδογενούς χρόνου κολποκοιλιακής αγωγής. Η ικανότητα αυτή συνίσταται στην ενεργοποίηση αλγορίθμου σταδιακής

αύξησης του προγραμματισμένου AV διαστήματος έως τα 250 ms ή/και έως ότου ανιχνευθεί διέγερση των κοιλιών μέσω του φυσιολογικού ερεθισματοπαγωγού συστήματος. οι ανωτέρω ρυθμίσεις, που εφαρμόστηκαν και στους και υπό μελέτη ασθενείς, είχαν σαν αποτέλεσμα την σχεδόν αποκλειστική βηματοδοτική διέγερση των κόλπων στην καθημερινή δραστηριότητα ($97 \pm 9\%$), ενώ οι κοιλίες διεγείρονταν μέσω κυρίως της φυσιολογικής οδού του δεματίου του His.

6.2.2. Ερευνητικό Πρωτόκολλο

Οι ασθενείς εισάγονταν στο Νοσοκομείο το πρωί. Οι βηματοδότες προγραμματιζόταν σε DDD με βασικό ρυθμό 60 bpm Η κολική και κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος μετρήθηκαν από την ώρα 12:00 και ανά δύο ώρες για συνολικό χρόνο 24 ωρών, μη επεμβατικά όπως περιγράφεται παρακάτω. Κατά το χρόνο που οι ασθενείς ήταν εναργείς, η δραστηριότητά τους δεν περιορίσθηκε, τους δόθηκε όμως η οδηγία να αναπαύονται σε ύπτια θέση τουλάχιστον 20 λεπτά πριν τις μετρήσεις. Πριν τον ύπνο, η κεφαλή του προγραμματιστή εξασφαλιζόταν στην θέση της με ελαστικό επίδεσμο, για να μην αφυπνίζονται οι άρρωστοι από τους χειρισμούς κατά τη διάρκεια των μετρήσεων.

6.2.3. Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Οι ανερέθιστες περίοδοι μετρήθηκαν από το κολικό ηλεκτρόδιο, που είχε τοποθετηθεί στο δεξιό ωτίο και το κοιλιακό ηλεκτρόδιο, που ήταν τοποθετημένο στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Οι ανερέθιστες περίοδοι προσδιορίσθηκαν με την χρήση ενός έκτοπου ερεθίσματος μετά από μία ακολουθία 8 ορθόγων ερεθισμάτων με μία παύση 4 δευτερολέπτων μεταξύ κάθε ακολουθίας. Τα ερεθίσματα ήταν διπολικά, με την κάθοδο στον άπω πόλο με ένα εύρος παλμού 1,0 ms και μία ένταση διπλάσια από τον διαστολικό ουδό. Ο τελευταίος υπολογιζόταν πριν από κάθε μέτρηση ανερέθιστης περιόδου. Οι ανερέθιστες περίοδοι μετρήθηκαν σε βήματα των 8 ms, σε μήκος

κύκλου 600 ms και 500 ms. Η διαδικασία επαναλαμβανόταν δύο φορές και ελαμβάνοντο οι μέσες τιμές των ανερέθιστων περιόδων.

Ορισμοί: Η κολπική και η κοιλιακή ανερέθιστες περιόδοι ορίζονται ως το μέγιστο διάστημα (S1-S2) από το τελευταίο ορθότοπο ερέθισμα της ακολουθίας έως το έκτοπο, εις το οποίο το ερέθισμα S2 αποτυγχάνει να προκαλέσει μία κολπική ή κοιλιακή απάντηση αντίστοιχα.

6.2.4. Χορήγηση προπαφαινόνης

Μετά το πέρας της πρώτης φάσης της μελέτης στους ασθενείς χορηγήθηκε προπαφαινόνη σε δόση 450mg ημερησίως σε τρεις διηρημένες δόσεις για ένα μήνα. Μετά το πέρας της περιόδου αυτής οι ασθενείς επανήλθαν για την δεύτερη φάση της μελέτης που περιελάμβανε εκ νέου αναίμακτο Ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο για τον υπολογισμό της κολπικής και κοιλιακής δραστηκής ανερέθιστης περιόδου με την ίδια μέθοδο που περιγράφηκε ανωτέρω.

6.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τελικώς, 13 ασθενείς (67.0 ± 11.0 ετών), με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου ολοκλήρωσαν την μελέτη. Ο μέσος χρόνος από την εμφύτευση ήταν 8 ± 10 μήνες. Στους ασθενείς μας, από την εμφύτευση του βηματοδοτικού συστήματος έως στην είσοδό τους στην μελέτη, κολπική βηματοδότηση ακολουθούμενη από αυτόχθονη κοιλιακή διέγερση επισυνέβαινε στο $97 \pm 9\%$ του χρόνου, Τα δεδομένα αυτά προέκυψαν από τα στατιστικά στοιχεία που είχαν καταγραφεί στην μνήμη των βηματοδοτών από την ημέρα της εμφύτευσης .

6.3.1. Κιρκάδια μεταβολή στην κολπική και κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο πριν την λήψη προπαφαινόνης

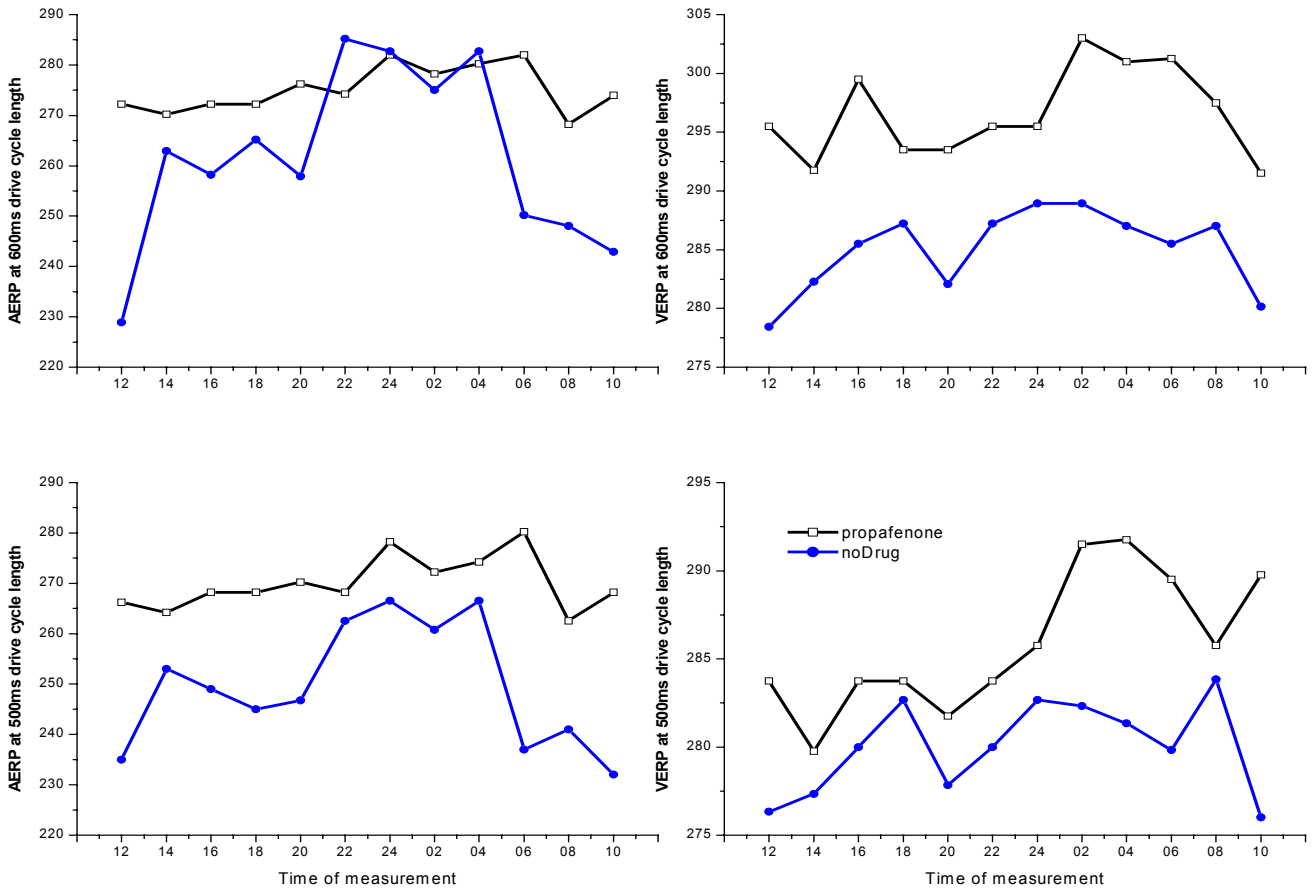
Η κολπική και κοιλιακή δραστηκή ανερέθιστη περίοδος παρουσίασαν σημαντική κιρκάδια διακύμανση και στα δύο μήκη κύκλων που χρησιμοποιήθηκαν. (Εικόνα 1,

Πίνακας 1), με τις υψηλότερες τιμές να καταγράφονται μεταξύ 22:00 και 06:00, ενώ οι τιμές που καταγράφηκαν κατά την διάρκεια της ημέρας ήταν σαφώς χαμηλότερες.

6.3.2. Κιρκάδια μεταβολή στην κολπική και κοιλιακή ανερέθιστο περίοδο μετά την λήψη προπαφαινόνης

Μετά από χορήγηση προπαφαινόνης από του στόματος για ένα μήνα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των δραστικών ανερέθιστων περιόδων και στους κόλπους και στις κοιλίες, συγκριτικά με τις τιμές προ της χορήγησης του φαρμάκου σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0,01 για τις κολπικές και 0,001 για τις κοιλιακές.

Οι μετρήσεις της ημέρας και αυτές της νύκτας των κολπικών ανερέθιστων περιόδων, τόσο σε μήκος κύκλου 600 όσο και σε 500 ms, δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά. Το εύρημα αυτό δεν παρατηρήθηκε στις μετρήσεις των κοιλιακών ανερέθιστων περιόδων, οι οποίες διατήρησαν την κιρκάδια διακύμανσή τους, παρά το γεγονός ότι οι μέσες τιμές τους μετά την λήψη του φαρμάκου ήταν μεγαλύτερες από ότι χωρίς αυτό.



Εικόνα 6.1 Γραφικές παραστάσεις των μέσων τιμών των κολλικών (AERP, πάνω και κάτω αριστερά) και των κοιλιακών (VERP, πάνω και κάτω δεξιά) δραστηκών ανερέθιστων περιόδων στις ανά δίωρο μετρήσεις πριν (κυανή γραμμή) και μετά (μαύρη γραμμή) την χορήγηση προπαφαινόνης.

Πίνακας 6.1: Σταθερή τιμή ± σταθερή απόκλιση στις δώδεκα ανά δίωρο μετρήσεις των κολπικών (ΑΕΡΡ) και κοιλιακών (VΕΡΡ) δραστικών ανερέθιστων περιόδων, πριν και μετά την χορήγηση προπαφαινόνης.

ΑΕΡΡ 600	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	22:00	24:00	02:00	04:00	06:00	08:00	10:00	
Χωρίς φάρμακο	229,8 ±15,5	258,8 ±7,2	255,0 ±4,0	260,5 ±16,8	254,8 ±26,0	276,3 ±30,2	274,3 ±29,8	268,3 ±22,2	274,3 ±17,5	248,8 ±16,3	247,0 ±10,1	243,0 ±16,5	P<0.01
Με Προπαφαινόνη	272,3 ±13,2	270,3 ±14,2	272,3 ±13,2	272,3 ±11,5	276,3 ±17,3	274,3 ±16,3	282,0 ±20,4	278,3 ±19,2	280,3 ±18,4	282,0 ±20,4	268,3 ±13,3	274,0 ±10,3	
ΑΕΡΡ 500													
Χωρίς φάρμακο	221,8 ±6,1	253,0 ±6,5	249,0 ±4,6	245,0 ±13,1	246,8 ±17,3	262,5 ±24,3	266,5 ±28,2	260,8 ±27,5	266,5 ±33,7	237,0 ±9,2	241,0 ±8,0	227,8 ±11,5	P<0.01
Με Προπαφαινόνη	266,3 ±9,9	264,3 ±13,2	268,3 ±14,7	268,3 ±14,7	270,3 ±19,2	268,3 ±16,0	278,3 ±16,8	272,3 ±21,6	274,3 ±14,9	280,3 ±18,4	262,5 ±16,8	268,3 ±11,6	
VΕΡΡ 600													
Χωρίς φάρμακο	268,5 ±9,8	278,5 ±15,9	282,3 ±17,4	284,3 ±16,3	278,3 ±13,3	284,3 ±18,7	286,3 ±20,7	286,3 ±22,5	284,0 ±13,9	282,3 ±18,4	284,0 ±10,3	276,0 ±4,6	P<0.001
Με Προπαφαινόνη	295,5 ±14,7	291,8 ±17,3	299,5 ±18,4	293,5 ±16,8	293,5 ±16,8	295,5 ±14,7	295,5 ±14,7	303,0 ±15,1	301,0 ±16,0	301,3 ±17,0	297,5 ±20,7	291,5 ±7,1	
VΕΡΡ 500													
Χωρίς φάρμακο	261,5 ±18,0	268,5 ±14,8	272,5 ±14,1	276,5 ±14,8	269,3 ±15,0	272,5 ±8,7	276,5 ±14,8	276,0 ±13,9	274,5 ±11,4	272,3 ±12,7	278,3 ±11,6	266,5 ±7,1	P<0.001
Με Προπαφαινόνη	283,8 ±13,2	279,8 ±14,7	283,8 ±13,2	283,8 ±13,2	281,8 ±9,9	283,8 ±13,2	285,8 ±10,8	291,5 ±7,1	291,8 ±11,5	289,5 ±14,8	285,8 ±16,8	289,8 ±13,4	

6.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μελέτη αυτή βρήκαμε ότι η κολπική και η κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος σε ασθενείς με σύνδρομο βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας στα πλαίσια νοσούντος φλεβοκόμβου και μόνιμο διπλοεστιακό βηματοδότη, παρουσιάζουν κιρκάδια διακύμανση.

Είναι η πρώτη μελέτη που εξέτασε την μεταβολή της κιρκάδιας μεταβλητότητας των ηλεκτροφυσιολογικών αυτών παραμέτρων μετά από την χορήγηση προπαφαινόνης. Βρέθηκε δε ότι η προπαφαινόνη αυξάνει την ανερέθιστη περίοδο τόσο στους κόλπους όσο και στις κοιλίες, γεγονός που εν πολλοίς είναι γνωστό και από προηγούμενες μελέτες¹⁴⁻¹⁸. Παράλληλα όμως διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση του φάρμακου σε αυτούς τους ασθενείς καταργεί την κιρκάδια διακύμανση των ηλεκτροφυσιολογικών αυτών παραμέτρων στο κολπικό μυοκάρδιο ενώ διακύμανση αυτή διατηρείται στο κοιλιακό. Ιδιαίτερα, η δράση αυτή της προπαφαινόνης φάνηκε να οφείλεται στην μείωση της εκσεσημασμένης πρωινής βράχυνσης της κολπικής ανερέθιστης περιόδου, που συνδυάζεται με την αυξημένη επίπτωση των κολπικών αρρυθμιών σε αυτή την περίοδο της ημέρας.

Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε διάσταση με τις παρατηρήσεις των Kong και συν¹⁹ που χρησιμοποιώντας και αυτοί εμφυτευμένους μόνιμους - μονοεστιακούς όμως – βηματοδότες στην δεξιά κοιλία, μελέτησαν την κιρκάδια διακύμανση της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου πριν και μετά την χορήγηση β-αναστολέα, (προπρανολόλης) και παρατήρησαν την εξάλειψή της.

Φαίνεται λοιπόν ότι στους ασθενείς μας η προπαφαινόνη να εμφανίζει την β-ανασταλτική της δράση στο μυοκάρδιο των κόλπων ενώ δεν δρα έτσι στις κοιλίες. Η διαφορετική επίδραση στο κολπικό και το κοιλιακό μυοκάρδιο μπορεί να εξηγηθεί αν λάβουμε υπ' όψιν μας ότι οι κόλποι εβηματοδοτούντο συνεχώς - κατ' αντιστοιχία με

τις κοιλίες στην μελέτη των Kong και συν - ενώ οι κοιλίες διεγειρόταν μέσω του φυσιολογικού ερεθισματογωγού συστήματος. Έτσι, ενώ τόσο στους κόλπους όσο και στις κοιλίες η δραστική ανερέθιστη περίοδος αυξάνεται, επιπρόσθετα στους κόλπους έχει εξαλειφθεί η κirkάδια μείωση της τις πρωινές ώρες. Είναι γνωστό άλλωστε ότι η συνεχής κολπική βηματοδοτική διέγερση μειώνει τα ποσοστά υποτροπών κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου. Με δεδομένο δε ότι η μείωση της δραστικής ανερέθιστης περιόδου έχει προαρρυθμική δράση, ευνοώντας την επανείσοδο και επιτρέποντας στα κυκλώματα επανεισόδου να συντηρούνται με μικρότερη μάζα ιστού, φαίνεται ότι ο συνδυασμός βηματοδότησης και προπαφαινόνης ενισχύει την αντιαρρυθμική δράση της τελευταίας.

6.4.1. Περιορισμοί της μελέτης

Ένα από τα πλεονεκτήματα της μελέτης που έγκειται στην σταθερότητα της θέσεως βηματοδότησης κατά την διενέργεια των μετρήσεων, θα μπορούσε να θεωρηθεί συγχρόνως και μειονέκτημα με δεδομένο ότι στις κοιλίες τουλάχιστον έχει βρεθεί ότι η μακρόχρονη βηματοδότηση δημιουργεί διαταραχές τόσο στην αιμάτωση²⁰ (Skalidis et al, JACC 2001) όσο και στην νεύρωση²¹(Simantirakis et al Eur. Heart J. 2001). Όμως δεν είναι γνωστό αν στο κολπικό μυοκάρδιο επισυμβαίνουν τέτοιες αλλαγές που θα ήταν δυνατό να οδηγήσουν σε περιοχικές μεταβολές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων και των κοιλιών.

Επιπλέον οι ασθενείς που μετείχαν στην μελέτη δεν είχαν έκδηλη στεφανιαία νόσο ή άλλη υποκείμενη καρδιακή πάθηση και έτσι η επίδραση των διαφόρων υποκείμενων νόσων στην διακύμανση και στην επίδραση της προπαφαινόνης στις δραστικές ανερέθιστες περιόδους παραμένει ασαφής. Ασαφής παραμένει επίσης και η τροποποίηση της κirkάδιας μεταβλητότητας της ανερέθιστης περιόδου σε ασθενείς με διαταραχές το αυτόνομου νευρικού συστήματος (πχ. Σακχαρώδης διαβήτης), που είναι γνωστό ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αρρυθμιών.

6.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς που έχουν βηματοδοτηθεί λόγω συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου (βραδυ – ταχυ σύνδρομο) υπάρχει σημαντική κirkάδια διακύμανση της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου. Η προπαφαινόνη αυξάνει την δραστηκή ανερέθιστη περίοδο τόσο στους κόλπους όσο και στις κοιλίες. Στις τελευταίες, που στους ασθενείς μας δεν εβηματοδοτούντο, φαίνεται να διατηρείται η κirkάδια διακύμανση και μετά την χορήγηση του φαρμάκου, ενώ στους κόλπους που βηματοδοτούνται συνεχώς η κirkάδια διακύμανση απαλείφεται.

6.6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ 6

1. Connolly SJ, Hoffert DL. Usefulness of propafenone for recurrent paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:817-819.
2. Kerr CR, Klein GJ, Axelson JE, et al. Propafenone for prevention of recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;61:914-916.
3. Hammill SC, Wood DL, Gersh BJ, et al. Propafenone for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;61:473-474.
4. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:418-423.
5. Podrid PJ, Anderson JL. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The Propafenone Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1996;78:430-434.
6. UK Propafenone PSVT study group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2550-2557.
7. Pritchett EL, McCarthy EA, Wilkinson WE. Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias. A randomized, placebo-controlled, crossover trial in patients tolerating oral therapy. *Ann Intern Med* 1991;114:539-544.
8. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71:558-563.

9. Rae AP. Placebo-controlled evaluations of propafenone for atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 82:59N-65N.
10. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-920.
11. Kochiadakis GE, Marketou ME, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Mavrakis HE, Kaleboubas MD, Vardas PE. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Nov;23:1883-7.
12. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, Chlouverakis GI, Vardas PE. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Mar 15;33(4):966-71.
13. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Simantirakis EN, Marketou ME, Parthenakis FI, Mezilis NE, Vardas PE. Intravenous propafenone versus intravenous amiodarone in the management of atrial fibrillation of recent onset: a placebo-controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Nov;21(11 Pt 2):2475-9.
14. Lau CP, Chow MS, Tse HF, Tang MO, Fan C. Control of paroxysmal atrial fibrillation recurrence using combined administration of propafenone and quinidine. *Am J Cardiol*. 2000 Dec 15;86(12):1327-32
15. Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, Feng AN, Kuo BI, Ding YA, Chang MS. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation*. 1998 Jun 16;97(23):2331-7.

16. Tai CT, Chen SA, Feng AN, Yu WC, Chen YJ, Chang MS. Electropharmacologic effects of class I and class III antiarrhythmic drugs on typical atrial flutter: insights into the mechanism of termination. *Circulation*. 1998 May 19;97(19):1935-45.
17. Kishore AG, Camm AJ. Guidelines for the use of propafenone in treating supraventricular arrhythmias. *Drugs*. 1995 Aug;50(2):250-62.
18. Budde T, Borggrefe M, Podczeck A, Martinez-Rubio A, Breithardt G. Acute and long-term efficacy of oral propafenone in patients with ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991 Aug;18(2):254-60.
19. Kong TQ Jr, Goldberger JJ, Parker M, Wang T, Kadish AH. Circadian variation in human ventricular refractoriness. *Circulation*. 1995; 92(6):1507-16.
20. Skolidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, Chrysostomakis SI, Igoumenidis NE, Karkavitsas NS, Vardas PE. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):124-9.
21. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Chrysostomakis SI, et al. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers: An I¹²³-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. The effects of long term ventricular apical pacing on cardiac sympathetic innervation. An I¹²³-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Eur Heart J* 2001; 22:323-332.
22. Garrigue S, Barold SS, Cazeau S, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Is there a synergic effect of propafenone associated with atrial overdrive

pacings for atrial arrhythmia prevention? A randomised crossover study. *Heart*. 2000 Feb;83(2):172-7.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καθιερωμένη αντίληψη, όσον αφορά τους στόχους των ρυθμιστικών μηχανισμών του ανθρώπου με βάση τις αντιλήψεις της κλασικής ιατρικής είναι αυτή της ομοιοστασίας, της διατήρησης σταθερής δηλαδή εσωτερικής ισορροπίας. Η θεώρηση αυτή ευχεραίνει την κατανόηση των φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διεργασιών, την διδασκαλία της Ιατρικής Επιστήμης, την κατανόηση των παθήσεων αλλά και την θεραπευτική σκόπευση. Με βάση τις κλασικές απόψεις η εισβολή, η επιδείνωση ή η υποχώρηση μιας νόσου είναι ανωμαλίες αυθύπαρκτες και ανεξάρτητες από την ώρα, την ημέρα ή την εποχή του έτους.

Εν τούτοις, οι παρατηρήσεις κυρίως της τελευταίας δεκαεπταετίας πείθουν ότι οι βιολογικοί ρυθμοί έχουν σε σημαντικό βαθμό ημερήσια, ή και εποχική διακύμανση. Η Χρονοβιολογία δηλαδή πρεσβεύει ότι οι ανθρώπινες βιολογικές λειτουργίες παρουσιάζουν χρονικά προβλέψιμη κυκλική μεταβλητότητα. Οι διαφορές προσέγγισης της Ομοιόστασης και της Χρονοβιολογίας δεν είναι μόνο ακαδημαϊκού ενδιαφέροντος. Τα πολλαπλασιαζόμενα ευρήματα από τις χρονοβιολογικές έρευνες είναι πολύ σημαντικά που χρειάζεται επανεξέταση διαφόρων θεμελιωδών παραδοχών και πρακτικών της κλινικής ιατρικής.

Το σύνολο των ζωντανών οργανισμών αναπτύσσουν βιολογικούς ρυθμούς συνδεδεμένους με τους κύκλους του ήλιου, την ημέρα και την νύχτα δηλαδή, το σκοτάδι και το φως. Άνθρωποι και ζώα έχουν και τέταρτη διάσταση τον χρόνο.

Έχει βρεθεί ότι η επίπτωση του αιφνίδιου θανάτου είναι μεγαλύτερη τις πρωινές ώρες με μια κατανομή αντίστοιχη με αυτή της αυξημένης θρομβογεννητικότητας, των στηθαγχικών επεισοδίων, και την εμφάνιση οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Επιπρόσθετα, η συχνότητα των συμπλόκων κοιλιακών αρρυθμιών και η εμφάνιση επιμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι

μεγαλύτερες τις πρωινές ώρες όταν υπάρχει η μέγιστη επίπτωση του καρδιακού θανάτου.

Εκτός από τις κοιλιακές όμως και οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες, που είναι και οι συχνότερες, όπως η ταχυκαρδία από επανείσοδο στον κολποκοιλιακό κόμβο, η κολποκοιλιακή ταχυκαρδία μέσω δεματίου, αλλά και η μεμονωμένη κολπική μαρμαρυγή, έχει παρατηρηθεί να παρουσιάζουν κιρκάδια διακύμανση. Αυτό εν μέρει οφείλεται σε αλλαγές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των διαφόρων δομών που συμμετέχουν στην πυροδότηση και διατήρηση των αρρυθμιών αυτών (κόλποι, κολποκοιλιακός κόμβος, κοιλίες). Ως εκ τούτου, η ανάλυση των κιρκάδιων αλλαγών στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες αυτών των δομών μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση των διακυμάνσεων της εμφάνισης των αρρυθμιών.

Η κολπική και η κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν νυχθημέρια διακύμανση, με την μέγιστη τιμή να συμβαίνει τις ώρες του ύπνου. Όμως δεν έχουν εξεταστεί εκτενώς οι επιδράσεις του αυτόνομου στην κολπική και κοιλιακή ανερεθιστότητα, πιθανώς εξαιτίας των τεχνικών δυσχερειών που υπάρχουν στην μη επεμβατική εκτίμηση της δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου.

Ο συσχετισμός της διακύμανσης της δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου με την διακύμανση του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος διερευνήθηκε για πρώτη φορά από εμάς.

Στην μελέτη αυτή βρήκαμε ότι η κολπική και κοιλιακή ανερέθιστη περίοδος σε ασθενείς με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή νοσούντα φλεβόκομβο δείχνει σημαντική κιρκάδια μεταβολή. Για πρώτη φορά δείξαμε ότι αυτή η κιρκάδια μεταβολή συσχετίζεται με νυχθημέριες μεταβολές στον τόνο του ΑΝΣ, όπως αυτός εκφράζεται από την μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας. Επιπρόσθετα, βρήκαμε ότι οι ασθενείς με νοσούντα φλεβόκομβο έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές κολπικής ανερέθιστης περιόδου κατά τη διάρκεια της ημέρας από τους ασθενείς με πλήρη

κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ενώ οι τελευταίοι έχουν υψηλότερες τιμές κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου κατά τη διάρκεια της νύκτας, γεγονός που κατά κύριο λόγο αποδίδεται στην επίδραση της βηματοδότησης σε αυτές τις καρδιακές δομές.

Μελετήσαμε επιπρόσθετα, την επίδραση της προπαφαινόνης ενός ευρέως χρησιμοποιούμενου αντιαρρυθμικού της ομάδας Ic με παράλληλη δράση β-αποκλειστού, στην κirkάδια μεταβλητότητα των ηλεκτροφυσιολογικών παραμέτρων των κόλπων και των κοιλιών που είναι και οι σημαντικότερες δομές για την έναρξη και διατήρηση υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών αντίστοιχα.

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξέτασε την μεταβολή της κirkάδιας μεταβλητότητας των ηλεκτροφυσιολογικών αυτών παραμέτρων μετά από την χορήγηση προπαφαινόνης. Βρέθηκε δε ότι η προπαφαινόνη αυξάνει την ανερέθιστη περίοδο τόσο στους κόλπους όσο και στις κοιλίες, γεγονός που εν πολλοίς είναι γνωστό και από προηγούμενες μελέτες. Παράλληλα όμως διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση του φάρμακου σε αυτούς τους ασθενείς καταργεί την κirkάδια διακύμανση των ηλεκτροφυσιολογικών αυτών παραμέτρων στο κολπικό μυοκάρδιο (δράση παρόμοια με αυτή των β-αναστολέων). Αντίθετα, η νυχθημέρια διακύμανση διατηρείται στο κοιλιακό μυοκάρδιο.

Η επίδραση αυτή της προπαφαινόνης οφείλεται στην μείωση της εκσεσημασμένης πρωινής βράχυνσης της κολπικής ανερέθιστης περιόδου, που είναι γνωστό ότι συνδυάζεται με αυξημένη επίπτωση των κολπικών αρρυθμιών σε αυτή την περίοδο της ημέρας. Με δεδομένο δε ότι η μείωση της δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου έχει προαρρυθμική δράση, ευνοώντας την επανείσοδο και επιτρέποντας στα κυκλώματα επανείσοδου να συντηρούνται με μικρότερη μάζα ιστού, φαίνεται ότι ο συνδυασμός βηματοδότησης και προπαφαινόνης ενισχύει την αντιαρρυθμική δράση της τελευταίας αυξάνοντας την ανερέθιστη περίοδο τις ιδιαίτερα ευάλωτες πρωινές ώρες, που φυσιολογικά υπάρχει τάση μείωσης της.

Τα ευρήματά μας έρχονται να προσθέσουν ένα ακόμα κομμάτι στο ψηφιδωτό της Χρονοβιολογίας, ενός νέου και εξελισσόμενου τομέα της σύγχρονης Ιατρικής. Η εφαρμογή της Θεραπευτικής με αυτή τη βάση ποικίλει, από απλές αρχές όπως η χορήγηση ασπιρίνης το πρωί για την πρόληψη του εμφράγματος, μέχρι πολυπλοκότερες όπως η σχεδίαση του βέλτιστου συνδυασμού χειρισμών για να την ακριβή αρμονία στην κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο, την καρδιακή συχνότητα την αρτηριακή πίεση και την διαστολή των στεφανιαίων αρτηριών σε ένα ασθενή με στεφανιαία νόσο, διαταραχές του ρυθμού και υπέρταση.

Η Κλινική Ιατρική συνήθως καλείται να απαντήσει ερωτήματα του τύπου τι θεραπεύει τον ασθενή ποιο φάρμακο και σε τι δόση πρέπει να πάρει. Σήμερα έχουμε κατανοήσει ότι θα πρέπει να απαντηθούν και ερωτηματικά του τύπου πότε: Πότε είναι ο κίνδυνος μεγαλύτερος, πότε τα συμπτώματα πιο ενοχλητικά, πότε να χορηγηθεί το κάθε φάρμακο.