

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Π.Ε.Βάρδας, MD, PhD(London), FESC, FACC**

**ΖΑΧΑΡΗΣ Α. ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**"ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ  
ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ"**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2011**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρουσιαζόμενη διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης. Σκοπός μας ήταν να αξιολογήσουμε τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής καθώς και μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

Θεωρώ υποχρέωσή μου, να επισημάνω ότι η ολοκλήρωση αυτής της μελέτης είναι αποτέλεσμα συνεργασίας και συμπαράστασης πολλών μελών της καρδιολογικής κλινικής, τα οποία ευχαριστώ θερμά.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής, Καθηγητή κ. Π.Ε. Βάρδα, όχι μόνο για την συμπαράστασή του στην εργασία αυτή, αλλά και διότι έχει συμβάλλει αποφασιστικά στη διαμόρφωση ενός ακαδημαϊκού και ερευνητικού περιβάλλοντος, όπου διαμορφώθηκε και αναπτύχθηκε και η δική μου ακαδημαϊκή παρουσία.

Ευχαριστώ θερμά τον αξιόλογο ερευνητή, συνάδελφο και φίλο κ.Ε.Ι.Σκαλίδη του οποίου η συμβολή ήταν πολύτιμη και καθοριστική σε όλα τα στάδια εκπόνησης αυτής της διατριβής. Σημαντική ήταν επίσης και η συμβολή των συναδέλφων του ηλεκτροφυσιολογικού εργαστηρίου Ε. Κανουπάκη, Η.Ε.Μαυράκη και Ε.Μ. Καλλέργη.

Τους αγαπητούς μου συναδέλφους κ.κ. Φ.Ι. Παρθενάκη, Γ.Ε. Κοχιαδάκη, Ε.Ν. Σημαντηράκη, Ν.Ι. Ηγουμενίδη, Μ.Ε. Μαρκέτου, Σ.Ι. Χρυσοστομάκη, Α. Πατριανάκο, Μ.Ι. Χαμηλό, Ε. Νύκταρη, Ι.Κάραλη, ευχαριστώ θερμά για την βοήθειά τους.

Ευχαριστώ επίσης, το στατιστικό κ. Γ.Ι. Χλουβεράκη, Αναπληρωτή Καθηγητή του Πανεπιστημίου Κρήτης, για την στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων αυτής της μελέτης.

Επιθυμώ ακόμα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή, καθώς υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευγενικοί στην συνεργασία μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που με πολλή αγάπη στέκεται δίπλα μου, στηρίζοντας αμέριστα τις επιλογές μου.

Αφιερώνεται στην Ελευθερία,

τη Λίνα και τον Αλέξανδρο

Στην ιερή μνήμη του πατέρα μου

Στην ιερή μνήμη

του Επίκουρου Καθηγητή Καρδιολογίας,

Εμμανουήλ Γ. Μανιού,

ο οποίος συνέβαλε καθοριστικά στην

εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

## ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### 2. Η ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

- 2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
- 2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ
- 2.3 ΠΡΟΓΝΩΣΗ
- 2.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
- 2.5 ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ
  - 2.5.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
  - 2.5.2 ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΠΙΝΙΔΩΣΗ
  - 2.5.3 ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΑΠΙΝΙΔΩΣΗ

## ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### 3.ΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

#### 3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### 3.2 ΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΚΑΙ ΟΙ ΑΓΓΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

- 3.2.1 ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ
- 3.2.2 ΠΡΟΣΤΑΚΥΚΛΙΝΗ
- 3.2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΥΠΕΡΠΟΛΩΣΗΣ
- 3.2.4 ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗ
- 3.2.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΤΟΥ VON WILLEBRAND

#### 3.3 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

## ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### 4. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

#### 4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### 4.2 ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗ ΡΟΗ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΤΗΣ ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

#### 4.3 ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ

#### 4.4 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

#### 4.5 ΔΑΚΤΥΛΙΚΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ

#### 4.6 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ ΠΑΛΜΟΥ

#### 4.6 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΜΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ

## ΠΕΜΠΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### 5. ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΝΙΤΡΩΔΩΝ/ ΝΙΤΡΙΚΩΝ ΑΛΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ  
ΜΕΘΟΔΟΣ  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ  
ΣΥΖΗΤΗΣΗ



## ΕΚΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### 6. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ  
ΜΕΘΟΔΟΣ  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ  
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

## ΕΒΔΟΜΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### 7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

## ΟΓΔΟΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### 8. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

# **ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Το ενδοθήλιο είναι κάτι περισσότερο από μια περιοχή παθητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του αίματος και του αγγειακού τοιχώματος. Από την πρωτοποριακή ανακάλυψη του μονοξειδίου του αζώτου, ως σημαντικού παραγόμενου από το ενδοθήλιο μορίου που προκαλεί χάλαση των αγγείων, η οποία έγινε πριν από 3 δεκαετίες, η αγγειακή έρευνα έχει αναπτυχθεί με εκθετικό τρόπο και παραμένει γοητευτική, για το σύνολο της ερευνητικής κοινότητας.

Το υγιές ενδοθήλιο εκκρίνει και εκφράζει στην επιφάνειά του ποικίλα μόρια, που βοηθούν στη διατήρηση της δομής του αγγειακού τοιχώματος και στην αγγειακή ομοιόσταση καθώς και στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της κυκλοφορίας των λευκοκυττάρων. Ως απάντηση σε ποικίλα επιθετικά ερεθίσματα, το ενδοθηλιακό κύτταρο ρυθμίζει τις ιδιότητές του ώστε να αποκαθιστά την αγγειακή ομοιόσταση. Συνήθως, οι μεταβολές στο φαινότυπο του ενδοθηλιακού κυττάρου είναι παροδικές και δεν επηρεάζουν την επακόλουθη επαναφορά της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Ωστόσο, σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η αθηροσκλήρυνση, η ενδοθηλιακή λειτουργία διαταράσσεται με χρόνια τρόπο και αυτή η μεταβολή αποτελεί κρίσιμο βήμα στην εξέλιξη της νόσου. Κατά τα πρόσφατα έτη, η πρόοδος των γνώσεών μας έχει βελτιώσει την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της αθηροσκλήρυνσης, που σήμερα είναι γνωστό ότι αποτελεί μια δυναμική και προοδευτική διαδικασία που ξεκινά από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Οι περισσότεροι, αν

όχι όλοι, από τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου έχουν συνδεθεί με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η θεραπευτική τροποποίησή τους έχει συνδεθεί με βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας.

Η εξέλιξη και η πρόγνωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μαζί και με τη δραστικότητα των θεραπευτικών επιλογών, μπορεί να αξιολογηθεί :

1) μετρώντας τα επίπεδα στην κυκλοφορία των διαφόρων βιολογικών δεικτών, οι οποίοι εκφράζονται ή απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο ( Μονοξειδίο του αζώτου-NO, παράγοντας von Willebrand ) και 2) υπολογίζοντας τη διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή στα περιφερικά αγγεία με υπερηχογραφικές μεθόδους.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η λειτουργικότητα του ενδοθηλίου στη χρόνια κολπική μαρμαρυγή καθώς και οι μεταβολές που σημειώνονται αμέσως μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

Μελετήσαμε 46 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική καρδιοανάταξη προκειμένου να ανακτήσουν φλεβοκομβικό ρυθμό.

Η αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας έγινε με δύο διαφορετικές μεθόδους.

Η πρώτη αφορούσε τη μέτρηση των επιπέδων του Μονοξειδίου του αζώτου στο πλάσμα αίματος και του παράγοντα von Willebrand πριν την καρδιοανάταξη και ενώ οι ασθενείς είχαν κολπική μαρμαρυγή καθώς και αμέσως μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

Η δεύτερη μέθοδος αφορούσε τη μελέτη του ενδοθηλίου στα περιφερικά αγγεία με υπερηχογραφικές μεθόδους, υπολογίζοντας την απάντηση της βραχιονίου αρτηρίας στη διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή πριν και μετά την καρδιοανάταξη.

Ως ομάδα ελέγχου επιλέχτηκαν 25 άτομα με φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό ίδιας ηλικίας, φύλου και κατανομής των παραγόντων αθηροσκληρυντικού κινδύνου και τα οποία μελετήθηκαν με τις ίδιες μεθόδους.

## **ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

### **Η ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

## 2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η κολπική μαρμαρυγή ταξινομείται στις υπερκοιλιακές αρρυθμίες και χαρακτηρίζεται από την πλήρη αποδιοργάνωση της ηλεκτρικής και της μηχανικής δραστηριότητας του κοιλιακού μυοκαρδίου. Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η συχνότητά της σε ασθενείς με ηλικία >80 έτη είναι 8.8%.

Οι καλύτερες πηγές δεδομένων είναι οι αναφορές της μελέτης Framingham.<sup>(1,2)</sup>

Θα πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, ότι ο πληθυσμός της μελέτης Framingham ίσως δεν είναι αντιπροσωπευτικός ως προς την εθνική και φυλετική διαφοροποίηση που συναντάται σε άλλες χώρες.

Η επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής διπλασιάζεται περίπου κάθε δεκαετία στους ενήλικες. Κυμαίνεται από 2-3 νέες περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα, ανά έτος για την δεκαετία 55-64 έτη, σε 35 νέες περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα, ανά έτος για την δεκαετία 85-94 έτη.<sup>(3)</sup>

Η συχνότητα της κοιλιακής μαρμαρυγής υπολογίζεται σε 0.4% του γενικού πληθυσμού, αυξανόμενη με την ηλικία.<sup>(4-7)</sup> Εξαιρουμένων των ατόμων με ρευματική καρδιακή νόσο, η συχνότητα ανάπτυξης κοιλιακής μαρμαρυγής στη μελέτη Framingham, για δύο έτη, ήταν 0.04% για τους άνδρες και 0% για τις γυναίκες της ομάδας 30-39 ετών ενώ οι τιμές για την ομάδα των 80-89 ετών ήταν 4.6% και 3.6% αντίστοιχα.<sup>(6)</sup> Διασταυρούμενες μελέτες αναφέρουν συχνότητα κάτω από 1% για ηλικίες κάτω των 60 ετών και περισσότερο από 6% για ηλικίες άνω των 80 ετών.<sup>(2,8)</sup> Η συχνότητα της κοιλιακής μαρμαρυγής για την ομάδα των 50-59 ετών είναι 0.5% και αυξάνεται έως 8.8% για την ομάδα των

80-89 ετών. <sup>(2)</sup> Στη Cardiovascular Health Study, μια μελέτη από αντιπροσωπευτικό αμερικανικό πληθυσμό μεγαλύτερο των 65 ετών, η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής σε 24ωρη ΗΚΓκή καταγραφή ήταν περίπου 5%. <sup>(8,9)</sup> Η αύξηση με την ηλικία φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες <sup>(8,10)</sup> και από περιορισμένα δεδομένα, <sup>(5,11)</sup> διπλάσια στους λευκούς συγκριτικά με τους μαύρους.

Η συχνότητα της ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής, ήταν λιγότερο από το 12% όλων των περιπτώσεων της αρρυθμίας.<sup>(8)</sup> Ωστόσο, σε μερικές σειρές η παρατηρούμενη συχνότητα της ιδιοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής ανέρχεται στο 30%. <sup>(12,13)</sup> Η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται σε καταστάσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή βαλβιδικής καρδιακής νόσου και μάλιστα είναι αυξανόμενη ανάλογα με την βαρύτητα αυτών των καταστάσεων.

## **2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**

Η κλινική εικόνα με την οποία εκδηλώνεται η κολπική μαρμαρυγή εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία οργανικής καρδιακής νόσου. Έτσι, έχουν προταθεί αρκετά σχήματα για την ταξινόμησή της.

Ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενο ή να απαιτεί ιατρική παρέμβαση για τον τερματισμό του. Με την πάροδο του χρόνου, ο τύπος της κολπικής μαρμαρυγής μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με τον αριθμό των επεισοδίων, τη διάρκεια, τη συχνότητα, τον τρόπο έναρξης, τους μηχανισμούς πρόκλησης και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Ωστόσο, είναι δύσκολο να διακρίνουμε όλα αυτά τα σημεία, όταν συναντάμε για πρώτη φορά κολπική μαρμαρυγή σε ένα ασθενή. Αν και ο τύπος της αρρυθμίας αλλάζει με



τον χρόνο, έχει κλινική σημασία ο χαρακτηρισμός της σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή.

Οξεία, χρόνια, παροξυσμική, διαλείπουσα, συνεχής, επιμένουσα και μόνιμη είναι οι όροι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του τύπου της κολπικής μαρμαρυγής.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να διακρίνει σε ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής, όταν ανιχνεύεται για πρώτη φορά, κατά πόσον είναι συμπτωματικό ή αυτοπεριοριζόμενο, και να διευκρινίσει στοιχεία σχετικά με την διάρκεια του επεισοδίου, καθώς και την ύπαρξη προηγούμενων αδιάγνωστων επεισοδίων. Όταν ένας ασθενής έχει ιστορικό δύο ή περισσότερων επεισοδίων, η κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται υποτροπιάζουσα. Αν η αρρυθμία τερματίζεται αυτόματα, τότε η υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται παροξυσμική. Όταν η αρρυθμία δεν είναι αυτοπεριοριζόμενη, χαρακτηρίζεται επιμένουσα. Επιμένουσα κολπική μαρμαρυγή, μπορεί να είναι είτε η πρώτη εμφάνιση της αρρυθμίας, είτε η κατάληξη υποτροπιαζόντων επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Ο χαρακτηρισμός «επιμένουσα» παραμένει ο ίδιος, ανεξάρτητα αν για τον τερματισμό της αρρυθμίας χρησιμοποιείται φαρμακευτική θεραπεία ή ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Στην «επιμένουσα» κολπική μαρμαρυγή συμπεριλαμβάνονται και οι περιπτώσεις εκείνες της αρρυθμίας με μεγάλη διάρκεια, στις οποίες η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού δεν ενδείκνυται ή δεν επιχειρείται και που συχνά καταλήγουν στη μόνιμη κολπική μαρμαρυγή. Όλοι οι παραπάνω

ορισμοί αναφέρονται σε επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων, τα οποία δεν σχετίζονται με αντιστρεπτά αίτια. Η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή διαρκεί έως 7 ημέρες (για τους περισσότερους έως 24 ώρες), και η επιμένουσα διαρκεί συνήθως περισσότερο από 7 ημέρες.

Δευτεροπαθής κολπική μαρμαρυγή συνήθως εμφανίζεται με ρευματική καρδιακή νόσο, ειδικότερα στένωση μιτροειδούς. Εμφανίζεται επίσης μαζί με άλλες καρδιακές νόσους, περιλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου, της διατατικής ή υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας, της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας και της ασβέστωσης του δακτυλίου της. Κατά την έναρξη του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου ή μετά από εγχείρηση καρδιάς, κατά τη διαδρομή οξείας περικαρδίτιδας ή οξείας μυοκαρδίτιδας, η κολπική μαρμαρυγή είναι ένα συχνό, συνήθως αυτοπεριοριζόμενο πρόβλημα. Η κολπική μαρμαρυγή εμφανίζεται συχνότερα σε έδαφος ρευματικής καρδιακής νόσου, υπέρτασης (ιδιαίτερως εάν συνυπάρχει υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας) και χρόνιας στεφανιαίας νόσου.<sup>(1)</sup> Ένας αριθμός από πιθανά αναστρέψιμους, μη καρδιακούς παράγοντες σχετίζεται επίσης με την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. Οι τελευταίοι περιλαμβάνουν τον υπερθυρεοειδισμό, την κατανάλωση αλκοόλ, τις χειρουργικές ή διαγνωστικές επεμβάσεις, την πνευμονική εμβολή, την πνευμονία και γενικότερα καταστάσεις που οδηγούν σε υποξαιμία. Στις καταστάσεις αυτές η θεραπεία της υποκείμενης νόσου με την ταυτόχρονη αντιμετώπιση του επεισοδίου της κολπικής μαρμαρυγής, συνήθως καταλήγει στον τερματισμό της αρρυθμίας χωρίς υποτροπή της.

«Ιδιοπαθής κολπική μαρμαρυγή» είναι ο όρος που χρησιμοποιείται γενικά σε νέους (ηλικίας μικρότερης από 60 έτη) ασθενείς, χωρίς κλινική ή υπερηχοκαρδιογραφική απόδειξη υποκείμενης καρδιοπνευμονικής νόσου.<sup>(14)</sup> Αυτοί οι ασθενείς έχουν καλή πρόγνωση όσον αφορά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και τη θνητότητα.

## 2.3 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Στην μελέτη Framingham οι καταστάσεις που συσχετίζονταν με κολπική μαρμαρυγή διέφεραν μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στους άνδρες σημαντικές συνοδές καταστάσεις ήταν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), η καρδιακή ανεπάρκεια, η ρευματική καρδιακή νόσος και η υπέρτασική καρδιακή νόσος. Οι κυριότερες από αυτές ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια και η ρευματική καρδιακή νόσος. Στις γυναίκες οι μοναδικές δύο συνοδές καταστάσεις ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια και η ρευματική καρδιακή νόσος, η τελευταία μάλιστα ήταν πολύ πιο συχνή απ' ό τι στους άνδρες. Επιπρόσθετα η κολπική μαρμαρυγή συσχετίζονταν αιτιολογικά με τη διάταση του αριστερού κόλπου, καθώς και το αυξημένο πάχος των τοιχωμάτων και τη μειωμένη συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας.<sup>15</sup> Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν σημαντικά με την κολπική μαρμαρυγή στη μελέτη Framingham ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας.<sup>(1)</sup>

Η σπουδαιότητα της κολπικής μαρμαρυγής στον γενικό πληθυσμό έγκειται στο ότι η εμφάνιση της προαγγέλλει θνητότητα διπλάσια απ' αυτήν της ομάδας του φλεβοκομβικού ρυθμού, με γραμμική συσχέτιση με τη σοβαρότητα της υποκείμενης οργανικής καρδιακής νόσου.<sup>(7,10,16)</sup>

Η αυξημένη θνητότητα οφείλεται κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια. <sup>(3)</sup> Κατά την διάρκεια παρακολούθησης 38 ετών στην μελέτη Framingham, 20.6% από τους άνδρες που εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έναντι 3.2% αυτών χωρίς αρρυθμία. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις γυναίκες ήταν 26.0% και 2.9%. <sup>(17)</sup>

Το μεγαλύτερο μέρος από τη νοσηρότητα και ένα μέρος από τη θνητότητα εξ αιτίας της κολπικής μαρμαρυγής οφείλεται σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται σημαντικά από την παρουσία κι άλλης καρδιαγγειακής νόσου. Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που αποδίδεται στην κολπική μαρμαρυγή υπολογίζεται στο 1.5% για την ομάδα των 50 έως 59 ετών και πλησιάζει το 30% για αυτούς μεταξύ των 80 και 89 ετών. <sup>(2)</sup> Η συχνότητα του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ ασθενών με μη ρευματική κολπική μαρμαρυγή κυμαίνεται σε ποσοστό 5% ανά έτος, που είναι 2 με 7 φορές μεγαλύτερο του ποσοστού αντίστοιχου πληθυσμού χωρίς κολπική μαρμαρυγή. <sup>(2,7,12,16)</sup> Ένα στα 6 ΑΕΕ συμβαίνει σε ασθενή με κολπική μαρμαρυγή. <sup>(18)</sup>

Υπάρχει σύγκρουση στη βιβλιογραφία σχετικά με την πρόγνωση της ιδιοπαθούς ή πρωτοπαθούς κολπικής μαρμαρυγής. Σε μια αναφορά του 1985 της μελέτης Framingham, στην ιδιοπαθή κολπική μαρμαρυγή, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 4.1% συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ η επίπτωση επεισοδίων στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας ήταν η ίδια και στις δύο ομάδες. <sup>(19)</sup>

## 2.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Για κάθε ασθενή θα πρέπει να εξετάζονται τρεις θεραπευτικοί στόχοι:

α) ανάταξη της αρρυθμίας, β) διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, γ) έλεγχος συχνότητας και πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας είναι αναγκαίος για όλους τους ασθενείς. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται για κάθε ασθενή χωριστά. Τα συμπτώματα του ασθενούς συχνά καθοδηγούν τις θεραπευτικές αποφάσεις του γιατρού. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με ενοχλητικό αίσθημα παλμών κατά τη διάρκεια ταχείας κοιλιακής ανταπόκρισης χρειάζεται θεραπεία που να κατευθύνεται στην ταχύτητα αγωγής του κολποκοιλιακού κόμβου και αν αυτό δεν επιτευχθεί με τα φάρμακα τότε ίσως απαιτηθούν μη φαρμακολογικές μέθοδοι. Κατάλληλη επίσης μπορεί να είναι η αποκατάσταση και η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Αντίθετα, ένας ασθενής με ελεγχόμενη κοιλιακή ανταπόκριση κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής και συνοδό κόπωση ή δύσπνοια συνήθως χρειάζεται αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού σαν πρώτο θεραπευτικό στόχο.

Κατά πόσο η θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής μειώνει την θνητότητα, μπορεί να εκτιμηθεί μόνο από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Μια τέτοια μελέτη (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, AFFIRM), εξέτασε κατά πόσον η αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μειώνει τη θνητότητα συγκρινόμενη με τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και τη συνοδό αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Στην μελέτη AFFIRM δε διαπιστώθηκε διαφορά στην πενταετή

επιβίωση των ασθενών που επιτεύχθηκε έλεγχος της καρδιακής συχνότητας και χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή, έναντι όσων ανατάχθηκαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. <sup>(20)</sup>

## **2.5 ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ**

### **2.5.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την αιμοδυναμική κατάσταση και έχει συνδεθεί επίσης με αύξηση στην εγκεφαλική αιμάτωση. <sup>(21)</sup> Αρκετά αντιαρρυθμικά φάρμακα με διαφορετικές ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις στον κολπικό ιστό συχνά αποκαθιστούν τον φλεβοκομβικό ρυθμό. Περίπου το 50% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή πρόσφατης έναρξης θα ανατάξουν αυτόματα σε φλεβοκομβικό ρυθμό μέσα στις πρώτες 24-48 ώρες. <sup>(22)</sup>

Η δακτυλίτιδα, η βεραπαμίλη, η προπρανολόλη και η εσμολόλη σπάνια τερματίζουν την κολπική μαρμαρυγή. <sup>(22-24)</sup> Ο Falk δεν παρατήρησε διαφορές στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με και χωρίς δακτυλίτιδα. <sup>(22)</sup> Παράγοντες όπως η κινιδίνη και η προκαϊναμίδη συχνά ανατάσσουν την παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. <sup>(25,26)</sup> Η ικανότητά τους να σταματούν την κολπική μαρμαρυγή και να διατηρούν το φλεβοκομβικό ρυθμό για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να αυξηθεί όταν η φαρμακευτική θεραπεία αρχίζει πριν την ηλεκτρική καρδιομετατροπή και συνεχίζεται μετά αφού έχει αποκατασταθεί ο φλεβοκομβικός ρυθμός.

Αρκετά αντιαρρυθμικά φάρμακα που επηρεάζουν την κολπική ηλεκτροφυσιολογία μπορούν να σταματήσουν ή να προλάβουν την κολπική μαρμαρυγή. <sup>(26,27)</sup> Σε αυτά περιλαμβάνεται η κινιδίνη, η προκαϊναμίδη, η δισοπυραμίδη, η προπαφαινόνη, η σοταλόλη, η φλεκαϊνίδη και η αμιωδαρόνη. Υπάρχουν λίγα συγκριτικά στοιχεία για τον εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αυτών των παραγόντων στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Σε μια μελέτη η σοταλόλη βρέθηκε το ίδιο αποτελεσματική με την κινιδίνη. <sup>(28)</sup> Ο φλεβοκομβικός ρυθμός θα διατηρηθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών που λαμβάνουν προπαφαινόνη, φλεκαϊνίδη ή σοταλόλη, συχνά με λιγότερες παρενέργειες απ' ότι με κινιδίνη. <sup>(29,30)</sup> Η αμιωδαρόνη θεωρείται από κάποιους σαν ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας για ανθεκτική στα φάρμακα, συμπτωματική, υποτροπιάζουσα κολπική μαρμαρυγή. Περίπου τα 2/3 των ασθενών που θεραπεύθηκαν διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό για πάνω από ένα έτος παρακολούθησης. <sup>(31,32)</sup> Η συχνή χρήση της αμιωδαρόνης περιορίζεται από τις ενδεχόμενες σοβαρές και επικίνδυνες για τη ζωή παρενέργειές της, οι οποίες μπορούν να μειωθούν με μικρότερες καθημερινές δόσεις. <sup>(33)</sup>

Η υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής είναι συχνή, παρά τα αντιαρρυθμικά φάρμακα που συχνά μειώνουν τη συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής, όπως υπολογίζεται από το χρόνο της πρώτης υποτροπής και από το διάστημα χωρίς αρρυθμία. <sup>(29)</sup> Έτσι, η επιτυχής φαρμακευτική θεραπεία θα έπρεπε να υπολογίζεται από τη μείωση σε αριθμό και διάρκεια των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής και όχι μόνο από την υποτροπή της. Οι ασθενείς με

παρατεταμένης διάρκειας κολπική μαρμαρυγή, με μεγάλου μεγέθους αριστερό κόλπο ή εκείνοι με πολλές προηγούμενες θεραπευτικές αποτυχίες φαρμάκων έχουν υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται μια συνοδός θεραπεία ελέγχου της κοιλιακής συχνότητας με διγοξίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή β-αναστολέα.

Η επιλογή ενός αντιαρρυθμικού παράγοντα θα πρέπει να εξατομικεύεται και να εξαρτάται εν μέρει από τη νεφρική και ηπατική λειτουργία, τις συνοδές ασθένειες και φάρμακα, καθώς και την καρδιαγγειακή λειτουργία. Αρχικά, οι δόσεις των φαρμάκων θα πρέπει να είναι χαμηλές έως μέτριες και να τιτλοποιούνται ανοδικά αν δεν επιτυγχάνεται το αποτέλεσμα και δεν περιορίζονται οι παρενέργειες. Ορισμένα αντιαρρυθμικά αλληλεπιδρούν με τη βαρφαρίνη και τη διγοξίνη και σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται στενή παρακολούθηση.

## **2.5.2 ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΠΙΝΙΔΩΣΗ**

Η φαρμακευτική ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής αποτέλεσε για δεκαετίες την κύρια θεραπευτική μέθοδο. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, με κυριότερη την προαρρυθμία και χαμηλό ποσοστό επιτυχίας στις περιπτώσεις που η αρρυθμία δεν είναι πρόσφατης έναρξης.<sup>(34)</sup>

Το έτος 1962 πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά εξωτερική ηλεκτρική ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής, με εφαρμογή απινιδώσεων 100-360 Joules και ποσοστό επιτυχίας 65-90%.<sup>(35)</sup>

Σήμερα, η εξωτερική απινίδωση είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση της υπάρχει



διαφωνία όσον αφορά την αρχική ενέργεια που πρέπει να χορηγείται. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αρχική χορήγηση 360 Joules, ήταν ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη από την χορήγηση 100 ή 200 Joules. <sup>(36)</sup>

Η πρόσφατη ανακάλυψη των διφασικών απινιδωτών συνοδεύτηκε από μελέτες που απέδειξαν ότι η διφασική απινίδωση είναι αποτελεσματικότερη από τη μονοφασική και επιπρόσθετα απαιτεί λιγότερη ενέργεια. <sup>(37)</sup>

Επίσης, η χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων πριν την απινίδωση, όπως η ιμπουτιλίδη, φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα ανάταξης σε ασθενείς με ιστορικό ανεπιτυχούς απινίδωσης. <sup>(38)</sup>

### **2.5.3 ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΑΠΙΝΙΔΩΣΗ**

Τα τελευταία χρόνια, μία νέα εναλλακτική μέθοδος ανάταξης, η εσωτερική απινίδωση, έχει εξελιχθεί βασιζόμενη στη χρήση ενδοκαρδιακών καθετήρων. Αρχικά, η μέθοδος εφαρμόστηκε σε ασθενείς με ιστορικό ανεπιτυχούς φαρμακευτικής και εξωτερικής ηλεκτρικής ανάταξης.

Αρκετά ενθαρυντικά ήταν τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης όπου διαπιστώθηκε 93% επιτυχής ανάταξη με  $5,8 \pm 3,2$  J εσωτερικής απινίδωσης, έναντι 79% επιτυχίας με  $313 \pm 71$  J της εξωτερικής απινίδωσης. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που μετά από ανεπιτυχή εξωτερική απινίδωση, υποβλήθηκαν επιτυχώς σε εσωτερική απινίδωση, δεν παρουσίαζαν αυξημένη πιθανότητα υποτροπής της αρρυθμίας. <sup>(39)</sup>

Πρόσφατα, έχουν εξελιχθεί συστήματα με ένα ή δύο καθεήρες που παρέχουν δυνατότητα επιτυχούς ανάταξης σε ποσοστό 94% με χορήγηση χαμηλής ενέργειας  $7,2 \pm 3$  J. <sup>(40)</sup>

Η ασφάλεια της εσωτερικής απινίδωσης είναι υψηλή, αν εξαιρέσουμε το γεγονός ότι πρόκειται για μία επεμβατική μέθοδο καθετηριασμού σε ασθενείς που βρίσκονται σε αντιπηκτική αγωγή. Άλλα πλεονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν η αποφυγή της γενικής αναισθησίας, η υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με παχυσαρκία ή πνευμονοπάθεια που παρουσιάζουν αυξημένη διαθωρακική αντίσταση και η δυνατότητα βηματοδότησης σε περιπτώσεις όπου η λειτουργική κατάσταση του φλεβόκομβου μετά την ανάταξη είναι άγνωστη.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:**

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22 :983-988.
3. Falk RH. Atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:1067-1078.
4. Ostranderld JR, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965;31:888 –898.
5. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-2461.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147:1561-1564.
7. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
8. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-241.

9. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, Siscovick D, Newman AB, Borhani NO, Gardin JM, Tabatznik B. Cardiac arrhythmias on 24-hour ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:916-925.
10. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-396.
11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
12. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-3035.
13. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O'Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE, Malik M, Camm AJ. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2765-2770.
14. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-674.
15. Vaziri S, Larson M, Benjamin E, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:394A. Abstract.

16. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526-529.
17. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844.
18. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-695.
19. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-3453.
20. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med* 2002; 347:1825-1833.
21. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:422-425.
22. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Battinelli NJ. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized double-blind trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503-506.
23. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1980; 62:996-1010.

- 24 Salerno DM, Dias VC, Kleiger RE, Tschida VH, Sung RJ, Sami M, Giorgi LV. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: the Diltiazem-Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol* 1989; 63:1046-1051.
25. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chelmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* 1990;82:1106-1116.
26. Fenster PE, Comess KA, Marsh R, Katzenberg C, Hager WD. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983;106:501-504.
27. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: a multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring: Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* 1989;80:1557-1570.
28. Juul-Muller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82 :1932-1939.
29. Pritchett ELC, DaTorre SD, Platt ML, McCarville SE, Hougham AJ. Flecainide acetate treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation: dose-response studies: the Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:297-303.

30. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71:558-563.
31. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, Mintz GS, Morganroth J, Brown R, Brodsky PM, Kay HR. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1402-1407.
32. Levy S, Lauribe P, Dolla E, Kou W, Kadish A, Calkins H, Pagannelli F, Moyal C, Bremondy M, Schork A, Shyr Y, Das S, Shea M, Gupta N, Morady F. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1992;86:1415-1420.
33. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld ACP, Lie KI. Low - dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992; 267:3289-3293.
34. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med* 1992;117;141-50.
35. Lown B, Perlroth MG, Kaibdey S et al. Cardioversion of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1962;269; 325-31.
36. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348-50.

37. Ricard P, Levy S, Boccara G et al. External cardioversion of atrial fibrillation: comparison of biphasic vs monophasic waveform shocks. *Europace* 2001; 3:96-9.
38. Oral H, Souza JJ, Michaud GF et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340:1849-54.
39. Alt E, Ammer R, Schmitt C, et al. A comparison of treatment with low-energy intracardiac cardioversion and conventional external cardioversion. *Eur Heart J* 1997;18; 1796-1804.
40. Alt E, Ammer R, Lehmann G et al. Efficacy of a new balloon catheter for internal cardioversion of chronic atrial fibrillation without anaesthesia. *Heart* 1998;79;128-32.



## **ΤΡΙΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

### **ΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ**

### **3.1 Εισαγωγή**

Κατά το παρελθόν, πιστεύαμε ότι το ενδοθήλιο είναι μια απλή ημιδιαπερατή μεμβράνη που καλύπτει την ενδοαυλική πλευρά όλων των αιμοφόρων αγγείων. Ωστόσο, κατά τα τελευταία έτη, η αφθονία της έρευνας στο ενδοθήλιο και στη λειτουργία του έχει φέρει στο φως τις εντυπωσιακές και πραγματικά αναντικατάστατες φυσιολογικές λειτουργίες του, ιδίως αυτές που αφορούν τη διατήρηση της ομοιόστασης του αγγειακού τόνου και της αγγειακής δομής. Η απώλεια της λειτουργίας του ενδοθηλίου όχι μόνο καθιστά το αγγείο προδιατεθειμένο σε αγγειοσύσπαση, αλλά οδηγεί επίσης και σε αθηροθρομβωτικές μεταβολές, όπως ο πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυών, η έκφραση προφλεγμονωδών μορίων και η θρόμβωση.

Επιπρόσθετα, στους ανθρώπους, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μια από τις πρώτες ανιχνεύσιμες αγγειακές μεταβολές κατά την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και η παρουσία της συσχετίζεται επίσης καλά με τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.

### **3.2 Το αγγειακό ενδοθήλιο και οι αγγειοδραστικές ουσίες του**

Το ενδοθήλιο αποτελεί το εσωτερικό στρώμα του αγγειακού τοιχώματος. Είναι μια συνεχής, λεία και μονήρης στιβάδα πλακωδών κυττάρων που παρέχει μια μη θρομβογόνο επιφάνεια με ιδιότητες υψηλής εκλεκτικής διαπερατότητας. Στο σύνολό του, αποτελεί μια επιφάνεια εμβαδού περίπου 4.000 έως 7.000 m<sup>2</sup>. Το ενδοθήλιο ρυθμίζει την αγγειακή διαπερατότητα και με ενεργό τρόπο ελέγχει την ανταλλαγή μορίων ως απάντηση σε περιβαλλοντικά και μοριακά σήματα<sup>1</sup>.

Επιπρόσθετα, τα υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν θεμελιώδη σημασία για την πρόληψη των θρομβωτικών συμβαμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα χαρακτηριστικό των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ότι εκφράζουν αντιαιμοπεταλιακά και αντιπηκτικά μόρια <sup>(2)</sup>, ενώ τα δυσλειτουργικά κύτταρα προδιαθέτουν σε θρομβωτικά συμβάματα, με τον ιστικό παράγοντα να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο σε αυτό <sup>(3)</sup>.

Ωστόσο, το ενδοθήλιο έχει ικανότητες να κάνει πολλά περισσότερα: πράγματι, είναι γνωστό ότι αποτελεί ένα όργανο με υψηλή πολυπλοκότητα, ικανό να απαντά σε μια ευρεία ποικιλία ενδογενών και εξωγενών ερεθισμάτων, ώστε να συνθέτει και να απελευθερώνει μια τεράστια ποσότητα αγγειοδραστικών ουσιών.

Πολλοί παραγόμενοι από το ενδοθήλιο παράγοντες χάλασης [endothelium-derived relaxing factors: EDRF] απελευθερώνονται ως απάντηση στην αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Τα πιο μελετημένα μόρια που αφορούν τους EDRF είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>) και οι παράγοντες υπερπόλωσης που παράγονται από το ενδοθήλιο [endothelial-derived hyperpolarisation factors: EDHF].

Επιπρόσθετα, υπάρχουν σημαντικοί παραγόμενοι από το ενδοθήλιο συσπαστικοί παράγοντες [endothelial-derived constricting factors: EDCF], με την ενδοθηλίνη-1 (ET-1) να αντιπροσωπεύει το πιο ισχυρό μόριο.

Δεδομένων αυτών των σημαντικών φυσιολογικών δράσεων και αλληλεπιδράσεων των ενδοθηλιακών διαμεσολαβητών, η άμεση αποκατάσταση κατεστραμμένων ή αποπτωτικών κυττάρων μέσω ενδοθηλιακών προγονικών

κυττάρων είναι ουσιώδους σημασίας. Έτσι, τα κύτταρα αυτά δεν είναι σημαντικά μόνο για την αγγειογένεση αλλά επίσης αποκαθιστούν άμεσα τα ελλείμματα της ενδοθηλιακής επένδυσης του αγγειακού τοιχώματος <sup>(4)</sup>.

### **3.2.1 Μονοξείδιο του αζώτου (NO)**

Πριν από 30 χρόνια, οι Furchgott και Zawadzki απέδειξαν ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν ένα άγνωστο μέχρι τότε μόριο σηματοδότησης, το οποίο εκείνη την εποχή ονομάστηκε «παραγόμενος από το ενδοθήλιο παράγοντας χάλασης» [endothelium-derived relaxing factor: EDRF] <sup>(5)</sup>. Το μόριο αυτό αποδείχθηκε ότι έχει την ικανότητα να προκαλεί χάλαση στους αγγειακούς λείους μύς. Αργότερα, οι Ignarro και Furchgott, απέδειξαν ότι το EDRF στην πραγματικότητα ήταν μονοξείδιο του αζώτου <sup>(6)</sup>. Από τότε, πυροδοτήθηκε μια σειρά ανακαλύψεων της βασικής και της κλινικής έρευνας. Για αυτήν την ανακάλυψή τους, οι Robert Furchgott και Louis Ignarro, μαζί και με τον Ferid Murad, τιμήθηκαν με το Βραβείο Νόμπελ το 1998.

Στην πορεία της περαιτέρω έρευνας, το NO όχι μόνο έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, αλλά στην πραγματικότητα προστατεύει από τη συγκόλληση και τη συσώρευση των αιμοπεταλίων, καθώς και από τη συγκόλληση των λευκοκυττάρων και τη μετανάστευσή τους εντός του αρτηριακού τοιχώματος, ενώ αναστέλλει και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, με όλα τα παραπάνω συμβάματα να είναι στρατηγικής σημασίας για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης <sup>(7-12)</sup>. Το NO είναι ένα μικρό μόριο με υψηλή ικανότητα διάχυσης που συντίθεται μέσω της συνθετάσης του

NO (NOS) από την L-αργινίνη. Απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα κυρίως ως απάντηση στην καταπόνηση από διατμητική τάση [shear stress] αλλά επίσης και από πολλά άλλα μόρια, όπως η ακετυλοχολίνη, η βραδυκίνη, η θρομβίνη και το ADP, μεταξύ και άλλων, που οδηγούν στη χάλαση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων <sup>(5, 13-20)</sup>.

### 3.2.2 Προστακυκλίνη

Η προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>) είναι ένας άλλος παραγόμενος από το ενδοθήλιο παράγοντας χάλασης που απελευθερώνεται εν μέρει ως απάντηση στη διατμητική τάση <sup>(13, 21-23)</sup>. Η PGI<sub>2</sub> συντίθεται μέσω της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) από το αραχιδονικό οξύ <sup>(24)</sup> και αυξάνει το cAMP των λείων μυϊκών κυττάρων, καθώς και των αιμοπεταλίων. Αντίθετα με το NO, η PGI<sub>2</sub> δεν συνεισφέρει στη διατήρηση του βασικού αγγειακού τόνου των μεγάλων αρτηριών <sup>(19)</sup>. Ωστόσο, είναι σημαντικό ότι διαθέτει ισχυρή ανασταλτική των αιμοπεταλίων δράση. Αντίθετα με το NO, που απελευθερώνεται συνεχώς από τους αγωνιστές <sup>(1)</sup>, η PGI<sub>2</sub> απελευθερώνεται μόνο με διαλείποντα τρόπο <sup>(26)</sup>. Η PGI<sub>2</sub> ευοδώνει την απελευθέρωση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα <sup>(27)</sup> και το αντίστροφο, η δράση της PGI<sub>2</sub> στους λείους μυς των αγγείων ευοδώνεται από το NO και παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής του δεύτερου αγγελιοφόρου της προστακυκλίνης <sup>(28)</sup>.

### 3.2.3 Παραγόμενοι από το ενδοθήλιο παράγοντες υπερπόλωσης

Οι παραγόμενοι από το ενδοθήλιο παράγοντες υπερπόλωσης (EDHF) είναι μόρια που προκαλούν υπερπόλωση των λείων μυϊκών κυττάρων. Η συμμετοχή τους στη ρύθμιση της αγγειακής αντιδραστικότητας προσδιορίζεται επίσης ως η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο απάντηση που επιμένει επί παρουσίας συνδυασμένης αναστολής μέσω του NO και της PGI<sub>2</sub>. Θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό για την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή επί παρουσίας μειωμένης διαθεσιμότητας του NO <sup>(29)</sup>. Μελέτες έχουν ταυτοποιήσει αρκετά μόρια ή διαμεσολαβητικούς παράγοντες που μπορεί να δρουν ως EDHF, σε διαφορετικούς ιστούς και είδη <sup>(30)</sup>: μεταξύ αυτών, τα ιόντα Καλίου <sup>(31)</sup>, οι μεταβολίτες του κυτοχρώματος P450 <sup>(32-34)</sup>, τα παράγωγα της λιποξυγενάσης <sup>(35)</sup>, το ίδιο το NO <sup>(36)</sup>, οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) <sup>(37)</sup>, η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη <sup>(38)</sup>, το νατριουρητικό πεπτιδίο C <sup>(39)</sup> και η ηλεκτρική ζεύξη μέσω των μυοενδοθηλιακών χασματοσυνδέσεων <sup>(40, 41)</sup>.

### 3.2.4 Ενδοθηλίνη

Μερικά χρόνια μετά την ανακάλυψη του NO, ανακαλύφθηκε επίσης και το αγγειοσυσπαστικό πεπτιδίο ενδοθηλίνη (ET), που επίσης συντίθεται από αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα <sup>(42, 43)</sup>. Η ET δρα ως ο φυσικός συνεργάτης του NO <sup>(44)</sup>. Υπάρχουν τρεις ισομορφές του πεπτιδίου (ET-1, ET-2 και ET-3), που μετατρέπονται από το μεγάλο μόριο-πρόδρομό τους της ενδοθηλίνης, μέσω του

μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης (ECE), που με τη σειρά του παράγεται από πεπτίδια προ-προ-ενδοθηλίνης τα οποία αποκόπτονται μέσω ενδοπεπτιδασών <sup>(45-49)</sup>. Παρόμοια με την έκφραση του NO υπάρχουν επίσης αρκετοί παράγοντες που διαμεσολαβούν για την παραγωγή και απελευθέρωση της ET-1 όπως η διατμητική τάση, η αγγειοτασίνη II, η θρομβίνη, η αδρεναλίνη, οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας και οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες <sup>(7, 50-61)</sup>.

Στον άνθρωπο, η ET αυξάνει την αρτηριακή πίεση <sup>(62, 63)</sup> και επάγει την υπερτροφία των αγγείων και του μυοκαρδίου <sup>(64-66)</sup>, που είναι αμφότερα παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα <sup>(67-69)</sup>.

### **3.2.5 Παράγοντας του von Willebrand (vWf)**

Ο vWF διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη συγκόλληση αιμοπεταλίων στο παθολογικό αρτηριακό τοίχωμα <sup>(70)</sup> και οι συγκεντρώσεις πλάσματος αυτού αποτελούν πρότυπο δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης <sup>(71)</sup>. Συσχετίζεται με ποικίλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία <sup>(72)</sup>. Ποικίλες μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι ο vWF είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής νόσου <sup>(73)</sup> και του καρδιαγγειακού θανάτου <sup>(74)</sup>.

### 3.3 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Ο όρος ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χρησιμοποιείται ευρέως για να περιγράψει οποιαδήποτε μορφή παθολογικής δραστηριότητας του ενδοθηλίου. Μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των αγγειοδραστικών ουσιών λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου επηρεάζει αρνητικά την αγγειακή λειτουργία. Συνηθέστερα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από διαταραχή της βιοδιαθεσιμότητας του NO λόγω μειωμένης παραγωγής του από την NOS ή λόγω αυξημένης διάσπασης αυτού, μέσω αντιδραστικών ριζών οξυγόνου <sup>(75)</sup>. Κατά τα πρωιμότερα στάδιά της, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να συντηρείται σταθερή εν μέρει από την αντισταθμιστική προς τα άνω ρύθμιση της προστακυκλίνης και / ή των EDHF (παράγοντες υπερπόλωσης).

Η ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έχει τεκμηριωθεί σχεδόν σε κάθε κατάσταση που συσχετίζεται με αθηροσκλήρυνση και με καρδιαγγειακή νόσο. Στον άνθρωπο, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση <sup>(76,77)</sup>, σε ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση αλλά οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης <sup>(78)</sup>, στους καπνιστές <sup>(79,80)</sup>, στους παθητικούς καπνιστές <sup>(81)</sup>, στη δυσλιπιδαιμία <sup>(82,83)</sup>, στη γήρανση <sup>(77)</sup>, στο σακχαρώδη διαβήτη <sup>(84-88)</sup>, στην παχυσαρκία <sup>(88)</sup>, στην υπερομοκυστεϊναιμία <sup>(89,90)</sup> και σε ασθενείς με φλεγμονώδεις ή λοιμώδεις νόσους <sup>(91-93)</sup>. Πολλές από αυτές τις καταστάσεις χαρακτηρίζονται επίσης από την υπερπαραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και κατά συνέπεια, αυξημένης οξειδωτικής καταπόνησης. Οι ROS μπορεί να αλληλεπιδρούν <sup>(94)</sup> με το NO και να μειώνουν τη διαθεσιμότητά του ενώ μπορεί και να καταστρέφουν απευθείας κυτταρικές



δομές, μέσω της παραγωγής του υπεροξυνιτρικού. Επομένως, η οξειδωτική καταπόνηση είναι πιθανώς ένας από τους μείζονες μηχανισμούς για την ανάπτυξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αν όχι ο βασικότερος.

Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συνεισφέρουν επίσης στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων τοπικών παραγόντων, όπως οι χρόνιες αυξήσεις της διατμητικής τάσης, οι αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση καθώς και η γενετική προδιάθεση. Επομένως, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αντιπροσωπεύει ένα δείκτη τόσο του συνολικού φορτίου καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όσο και του αθροίσματος όλων των αγγειοπροστατευτικών μηχανισμών, σε κάθε συγκεκριμένο άτομο<sup>(95)</sup>.

Δεδομένου του ρόλου τους στην αθηροσκληρυντική διαδικασία, δεν προκαλεί έκπληξη ότι πολλές μελέτες αποδεικνύουν την ύπαρξη και προγνωστικού ρόλου για τις μετρήσεις της ενδοθηλιακής λειτουργίας τόσο στη στεφανιαία όσο και στην περιφερική κεντρική κυκλοφορία. Οι πρώτες ενδείξεις προήλθαν από ασθενείς με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο, όπου δύο ανεξάρτητες ομάδες απέδειξαν υψηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών <sup>(96,97)</sup> συμβαμάτων, σε ασθενείς με επηρεασμένη στεφανιαία αγγειακή λειτουργία <sup>(98)</sup>. Η στεφανιαία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λειτουργεί προγνωστικά ως προς τη μελλοντική επίπτωση περαιτέρω καρδιαγγειακών συμβαμάτων ακόμα και σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο <sup>(99,100)</sup>, καθώς και σε λήπτες καρδιακών μοσχευμάτων <sup>(101)</sup>. Μετέπειτα μελέτες απέδειξαν την προγνωστική αξία της περιφερικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Η διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή

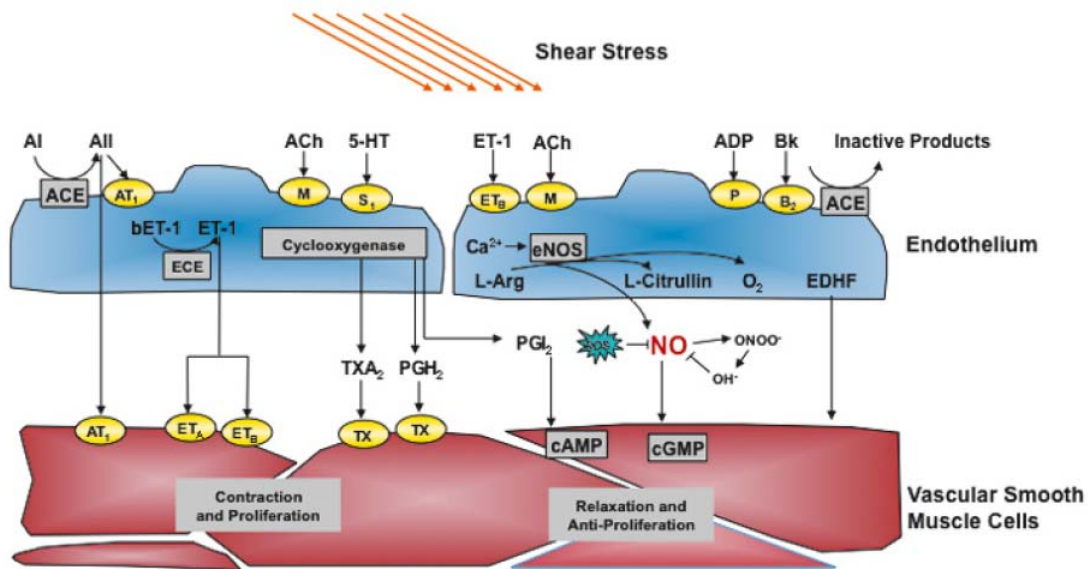
λειτουργούσε προγνωστικά ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα πέρα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, στους ηλικιωμένους <sup>(102)</sup>, σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο <sup>(103)</sup>, μετά από προγραμματισμένη αγγειοχειρουργική επέμβαση <sup>(104)</sup>, σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής λειτουργίας <sup>(105)</sup>, σε ασθενείς με θωρακικό άλγος <sup>(106)</sup> και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο <sup>(107)</sup>. Παρομοίως, η πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης λειτουργούσε προγνωστικά ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο <sup>(108)</sup> και σε ασθενείς μετά από οξεία στεφανιαία σύνδρομα <sup>(109)</sup>. Άλλη μελέτη σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου απέδειξε ότι η μη επεμβατική περιφερική αρτηριακή τονομετρία είναι ικανή να λειτουργεί προγνωστικά ως προς τα όψιμα καρδιαγγειακά συμβάματα <sup>(110)</sup>. Σε μελέτη επί 3.500 υγιών ατόμων, η FMD αποδείχθηκε ανίκανη να λειτουργήσει προγνωστικά ως προς την επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης <sup>(111)</sup> ενώ μια άλλη μελέτη απέδειξε την ύπαρξη προγνωστικής αξίας της FMD για την επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων επί 3.026 υγιών ατόμων <sup>(112)</sup>.

Ωστόσο, είναι σημαντικό ότι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που πιθανώς επηρεάζουν θετικά το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε ατόμου, τυπικά έχουν έναν ωφέλιμο αντίκτυπο στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Έτσι στην αρτηριακή υπέρταση, οι περισσότερες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων βελτιώνουν την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, στα πειραματόζωα <sup>(113-120)</sup>. Οι εξαρτώμενες από τα αντιυπερτασικά φάρμακα και το φαρμακολογικά προφίλ τους βελτιώσεις στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή μπορούν ανάλογα να επιτευχθούν και στους ανθρώπους <sup>(121-</sup>

<sup>140)</sup> Πράγματι, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι αναστολείς ACE και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II, αλλά όχι οι β-αποκλειστές (με την εξαίρεση της νεμπιβολόλης, η οποία είναι μόριο που περιέχει NO) βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση. Παρόμοιες παρεμβάσεις με φάρμακα ή με μεταβολές στον τρόπο ζωής έχουν μελετηθεί και για άλλους παράγοντες κινδύνου έχοντας δώσει παρόμοια αποτελέσματα. Σήμερα, ίσως τα σημαντικότερα φάρμακα για της πρόληψη και τη θεραπεία της αθηροσκλήρυνσης, οι στατίνες, έχουν με συνέπεια αποδείξει ότι βελτιώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όχι μόνο λόγω της μείωσης των λιπιδίων αλλά επίσης και λόγω των πλειοτροπικών τους δράσεων <sup>(141,142)</sup>. Επιπρόσθετα, η άμεση έγχυση επαναναασυσταμένης HDL είναι ικανή να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία σημαντικά, σε άτομα με υπερλιπιδαιμία <sup>(83)</sup>.

Ενδιαφέρον είναι ότι όχι μόνο τα φάρμακα βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία στους ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, αλλά επίσης και οι μεταβολές στον τρόπο ζωής, όπως η τακτική σωματική άσκηση <sup>(138, 139)</sup> και οι διαιτητικές παρεμβάσεις με τροφές πλούσιες σε πολυφαινόλες και ειδικότερα τα φρούτα, το τσάι και το κακάο <sup>(145-147)</sup>.

**Εικόνα 1**



**Εικόνα 1.** Παραγόμενες από το ενδοθήλιο αγγειοδραστικές ουσίες. Η ενδοθηλιακή συνθετάση μονοξειδίου του αζώτου επάγεται μέσω της διαμητρικής τάσης και από μια ποικιλία υποδοχών και οδηγεί στην απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO), που ασκεί χάλαση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και άλλες σημαντικές δράσεις, όπως κατά του πολλαπλασιασμού και της αναστολής της συσσώρευσης των θρομβοκυττάρων και της συγκόλλησης των λευκοκυττάρων. Άλλοι παραγόμενοι από το ενδοθήλιο παράγοντες χάλασης απεικονίζονται επίσης, συμπεριλαμβανομένου του παραγόμενου από το ενδοθήλιο παράγοντα υπερπόλωσης (EDHF) και της προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>). Το ACE =μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, ACH = ακετυλοχολίνη, AI = αγγειοτασίνη I, AII = αγγειοτασίνη II, AT1 = υποδοχέας αγγειοτασίνης 1, BK = βραδυκίνη, COX = κυκλοοξυγενάση, ECE = μετατρεπτικό ένζυμο της ενδοθελίνης, EDHF = παραγόμενος από το ενδοθήλιο παράγοντας υπερπόλωσης, ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub> = υποδοχείς ενδοθελίνης A και B, ET-1 = ενδοθελίνη-1, L-Arg = L-αργινίνη, PGH<sub>2</sub> = προσταγλανδίνη H<sub>2</sub>, ROS = δραστικές ρίζες οξυγόνου, S<sub>1</sub> = σεροτονινεργικός υποδοχέας, TH = υποδοχέας θρομβοξάνης, TXA<sub>2</sub> = θρομβοξάνη, 5-HT = σεροτονίνη.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Van Hinsbergh WM. Endothelial permeability for macromolecules. Mechanistic aspects of pathophysiological modulation. *Arterioscler Thromb Vascular Biol.* 1997;17:1018–23.
2. de Agostini AI, Watkins SC, Slayter HS, Youssoufian H, Rosenberg RD. Localization of anticoagulant active heparan sulfate proteoglycans in vascular endothelium: antithrombin binding on cultured endothelial cells and perfused rat aorta. *J Cell Biol.* 1990;111:1293–304.
3. Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2006;113:722–31.
4. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res.* 2004;95:343–53.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288:373–6.
6. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:9265–9.
7. Boulanger C, Lüscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition of endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest.* 1990;85:587–90.
8. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–26.

9. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial “stunning” following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res.* 1996; 32:822–9.
10. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation.* 1997;96:3042–7.
11. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation.* 2000;102:994–9.
12. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter G, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102:1000–6.
13. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol.* 1986;250:H1145–9.
14. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation.* 1989;79:93–100.
15. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988;333:664–6.
16. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;153:1251–6.
17. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989;2:997–1000.

18. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation*. 1994;89:2035–40.
19. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flowdependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314–9.
20. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Linder L, Lüscher TF, Thuillez C. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension*. 1995;26:327–31.
21. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension*. 1986;8:37–44.
22. Koller A, Kaley G. Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation. *Circ Res*. 1990; 67:529–34.
23. Okahara K, Sun B, Kambayashi J. Upregulation of prostacyclin synthesis-related gene expression by shear stress in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1922–6.
24. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. 1976;263:663–5.

25. Harrington LS, Carrier MJ, Gallagher N, Gilroy D, Garland CJ, Mitchell JA. Elucidation of the temporal relationship between endothelial-derived NO and EDHF in mesenteric vessels. *Am J Physiol.* 2007; 293:H1682–8.
26. Mitchell JA, de Nucci G, Warner TD, Vane JR. Different patterns of release of endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin. *Br J Pharmacol.* 1992; 105:485–9.
27. Shimokawa H, Flavahan NA, Lorenz RR, Vanhoutte PM. Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig. *Br J Pharmacol.* 1988;95:1197–203.
28. Delpy E, Coste H, Gouville AC. Effects of cyclic GMP elevation on isoprenaline-induced increase in cyclic AMP and relaxation in rat aortic smooth muscle: role of phosphodiesterase 3. *Br J Pharmacol.* 1996;119:471–8.
29. Taddei S, Ghiadoni L, Viridis A, Buralli S, Salvetti A. Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients. *Circulation.* 1999;100:1400–5.
30. Duvall WL. Endothelial dysfunction and antioxidants. *Mt Sinai J Med.* 2005;72:71–80.
31. Edwards G, Dora KA, Gardener MJ, Garland CJ, Weston AH. K<sup>+</sup> is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature.* 1998;396:269–72.
32. Campbell WB, Falck JR. Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Hypertension* 2007;49:590–6.



33. Larsen BT, Gutterman DD, Sato A, Toyama K, Campbell WB, Zeldin DC, et al. Hydrogen peroxide inhibits cytochrome p450 epoxygenases: interaction between two endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circ Res.*2008;102:59–67.
34. Taddei S, Versari D, Cipriano A, Ghiadoni L, Galetta F, Franzoni F, et al. Identification of a cytochrome P450 2C9-derived endothelium-derived hyperpolarizing factor in essential hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:508–15.
35. Faraci FM, Sobey CG, Chrissobolis S, Lund DD, Heistad DD, Weintraub NL. Arachidonate dilates basilar artery by lipoxygenase-dependent mechanism and activation of K(+) channels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 281:R246–53.
36. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, Pagano PJ, Cohen RA. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature.* 1994;368:850–3.
37. Ellis A, Triggle CR. Endothelium-derived reactive oxygen species: their relationship to endothelium-dependent hyperpolarization and vascular tone. *Can J Physiol Pharmacol.* 2003; 81:1013–28.
38. Popp R, Brandes RP, Ott G, Busse R, Fleming I. Dynamic modulation of interendothelial gap junctional communication by 11,12-epoxyeicosatrienoic acid. *Circ Res.* 2002; 90:800–6.

39. Wei CM, Hu S, Miller VM, Burnett JC, Jr. Vascular actions of C-type natriuretic peptide in isolated porcine coronary arteries and coronary vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;205:765–71.
40. Griffith TM. Endothelium-dependent smooth muscle hyperpolarization: do gap junctions provide a unifying hypothesis?  
*Br J Pharmacol.* 2004;141:881–903.
41. Griffith TM, Chaytor AT, Edwards DH. The obligatory link: role of gap junctional communication in endotheliumdependent smooth muscle hyperpolarization. *Pharmacol Res.* 2004;49:551–64.
42. Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol.* 1985;248:C550–6.
43. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;332:411–5.
44. Lüscher TF, Yang Z, Tschudi M, Von SL, Stulz P, Boulanger C, et al. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res.* 1990; 66:1088–94.
45. Ikegawa R, Matsumura Y, Tsukahara Y, Takaoka M, Morimoto S. Phosphoramidon, a metalloproteinase inhibitor, suppresses the secretion of endothelin-1 from cultured endothelial cells by inhibiting a big endothelin-1 converting enzyme. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;171:669–75.

46. Takahashi M, Matsushita Y, Iijima Y, Tanzawa K. Purification and characterization of endothelin-converting enzyme from rat lung. *J Biol Chem.* 1993; 268:21394–8.
47. Ohnaka K, Takayanagi R, Nishikawa M, Haji M, Nawata H. Purification and characterization of a phosphoramidonsensitive endothelin-converting enzyme in porcine aortic endothelium. *J Biol Chem.* 1993;268:26759–66.
48. Shimada K, Takahashi M, Tanzawa K. Cloning and functional expression of endothelin-converting enzyme from rat endothelial cells. *J Biol Chem.* 1994;269:18275–8.
49. Rossi GP, Albertin G, Franchin E, Sacchetto A, Cesari M, Palu G, et al. Expression of the endothelin-converting enzyme gene in human tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;211:249–53.
50. Boulanger CM, Tanner FC, Bea ML, Hahn AW, Werner A, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res.* 1992; 70:1191–7.
51. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, et al. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:859–64.
52. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest.* 1991; 88:1054–7.

53. Shirakami G, Nakao K, Saito Y, Magaribuchi T, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Acute pulmonary alveolar hypoxia increases lung and plasma endothelin-1 levels in conscious rats. *Life Sci.* 1991;48:969–76.
54. Hieda HS, Gomez-Sanchez CE. Hypoxia increases endothelin release in bovine endothelial cells in culture, but epinephrine, norepinephrine, serotonin, histamine and angiotensin II do not. *Life Sci.* 1990;47:247–51.
55. Kohno M, Murakawa K, Yokokawa K, Yasunari K, Horio T, Kurihara N, et al. Production of endothelin by cultured porcine endothelial cells: modulation by adrenaline. *J Hypertens Suppl.* 1989;7:S130–1.
56. Ohta K, Hirata Y, Imai T, Kanno K, Emori T, Shichiri M, et al. Cytokine-induced release of endothelin-1 from porcine renal epithelial cell line. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 169:578–84.
57. Kanse SM, Takahashi K, Lam HC, Rees A, Warren JB, Porta M, et al. Cytokine stimulated endothelin release from endothelial cells. *Life Sci.* 1991;48:1379–84.
58. Miyamori I, Takeda Y, Yoneda T, Iki K, Takeda R. Interleukin-2 enhances the release of endothelin-1 from the rat mesenteric artery. *Life Sci.* 1991; 49:1295–300.
59. Woods M, Bishop-Bailey D, Pepper JR, Evans TW, Mitchell JA, Warner TD. Cytokine and lipopolysaccharide stimulation of endothelin-1 release from human internal mammary artery and saphenous vein smooth-muscle cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998;31(Suppl 1):S348–50.

60. Dohi Y, Hahn AW, Boulanger CM, Bühler FR, Lüscher TF. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance arteries. *Hypertension*. 1992;19:131–7.
61. Barton M, Shaw S, d’Uscio LV, Moreau P, Lüscher TF. Angiotensin II increases vascular and renal endothelin-1 and functional endothelin converting enzyme activity in vivo: role of ETA receptors for endothelin regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;238:861–5.
62. Vierhapper H, Wagner O, Nowotny P, Waldhausl W. Effect of endothelin-1 in man. *Circulation*. 1990;81:1415–8.
63. Kiely DG, Cargill RI, Struthers AD, Lipworth BJ. Cardiopulmonary effects of endothelin-1 in man. *Cardiovasc Res*. 1997;33:378–86.
64. Ito H, Hirata Y, Hiroe M, Tsujino M, Adachi S, Takamoto T, et al. ET-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res*. 1991;69:209–15.
65. Barton M, d’Uscio LV, Shaw S, Meyer P, Moreau P, Luscher TF. ET(A) receptor blockade prevents increased tissue endothelin-1, vascular hypertrophy, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1998;31:499–504.
66. Yang Z, Krasnici N, Lüscher TF. Endothelin-1 potentiates smooth muscle cell growth to PDGF: role of ETA and ETB receptor blockade. *Circulation*. 1999;100:5–8.

67. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1969; 71:89–105.
68. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96:1432–7.
69. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340:14–22.
70. Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ. Factor VIII and von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1998;79(3):456-65
71. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997;34(2):255-65.
72. Blann AD, Bushell D, Davies A, Faragher EB, Miller JP. Von Willebrand factor, the endothelium and obesity. *Inter J Obes Relat Metab Disord* 1993;17(12):723-5.
73. Morange PE, Simon C, Alessi MC, et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study. *Circulation* 2004;109(11):1343-1348.
74. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor, tissue plasminogen activator and dehydroepiandrosterone sulphate predict

cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction. *Heart* 1998;80(4):334-7.

75. Lüscher TF, Vanhoutte PM. (1990) *The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function*. CRC Press, Boca Raton.

76. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JJ, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension.

*N Engl J Med*. 1990;323:22-7.

77. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:1762-7.

78. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:S193-5.

79. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88:2149-55.

80. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*. 1995;92:1094-100.

81. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996;334:150-4.

82. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1993;88:2541–7.
83. Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, Lerch PG, Lang MG, Binggeli C, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 2002;105:1399–402.
84. Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1996;94:1276–82.
85. Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*. 1992;90:2548–54.
86. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*. 2003;107:1017–23.
87. Smits P, Kapma JA, Jacobs MC, Lutterman J, Thien T. Endothelium-dependent vascular relaxation in patients with type I diabetes. *Diabetes*. 1993;42:148–53.
88. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction.



Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996;97:2601–10.

89. Viridis A, Ghiadoni L, Cardinal H, Favilla S, Duranti P, Birindelli R, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:1106–15.

90. Tawakol A, Forgiione MA, Stuehlinger M, Alpert NM, Cooke JP, Loscalzo J, et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1051–8.

91. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002; 106:2184–7.

92. Flammer AJ, Vo NT, Ledergerber B, Hermann F, Gamperli A, Huttner A, et al. Effect of atazanavir versus other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy on endothelial function in HIV-infected persons: randomised controlled trial. *Heart.* 2009;95:385–90.

93. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, Gay S, Forster A, Neidhart M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008; 117:2262–9.

94. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840–4.

95. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168–75.

96. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899–906.
97. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948–54.
98. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation*. 2003;107:2805–9.
99. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653–8.
100. Schindler TH, Hornig B, Buser PT, Olschewski M, Magosaki N, Pfisterer M, et al. Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:495–501.
101. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation*. 2001;104:3091–6.
102. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115:2390–7.

103. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 2003;108:2093–8.
104. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002;105:1567–72.
105. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1636–40.
106. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolfl G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flowmediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol.* 2000;86:207–10.
107. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1037–43.
108. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:2673–8.

109. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the “vulnerable” patient. *Circulation*. 2004;110:1926–32.
110. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010;31:1142–8.
111. Shimbo D, Muntner P, Mann D, Viera AJ, Homma S, Polak JF, et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010;55:1210–6.
112. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120:502–9.
113. Lüscher TF, Vanhoutte PM, Raji L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. *Hypertension*. 1987;9(Suppl III):193–7.
114. Tschudi MR, Criscione L, Novosel D, Pfeiffer K, Lüscher TF. Antihypertensive therapy augments endotheliumdependent relaxations in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 1994;89:2212–8.

115. Takase H, Moreau P, Kung CF, Nava E, Lüscher TF. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency. Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension*. 1996;27:25–31.
116. d'Uscio LV, Shaw S, Barton M, Lüscher TF. Losartan but not verapamil inhibits angiotensin II-induced tissue endothelin-1 increase: role of blood pressure and endothelial function. *Hypertension*. 1998;31:1305–10.
117. Maeso R, Rodrigo E, Munoz-Garcia R, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Cachofeiro V, et al. Chronic treatment with losartan ameliorates vascular dysfunction induced by aging in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 1998;16:665–72.
118. Rodrigo E, Maeso R, Munoz-Garcia R, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Cachofeiro V, et al. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan or captopril. *J Hypertens*. 1997;15:613–8.
119. Boulanger CM, Desta B, Clozel JP, Vanhoutte PM. Chronic treatment with the  $CA_{2+}$  channel inhibitor RO 40-5967 potentiates endothelium-dependent relaxations in the aorta of the hypertensive salt sensitive Dahl rat. *Blood Press*. 1994;3:193–6.
120. Dohi Y, Criscione L, Pfeiffer K, Luscher TF. Angiotensin blockade or calcium antagonists improve endothelial dysfunction in hypertension: studies in perfused mesenteric resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24:372–9.

121. Spieker LE, Flammer AJ, Luscher TF. The vascular endothelium in hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;249–83.
122. Hirooka Y, Imaizumi T, Masaki H, Ando S, Harada S, Momohara M, et al. Captopril improves impaired endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients. *Hypertension.* 1992;20:175–80.
123. Creager MA, Roddy M-A, Coleman SM, Dzau VJ. The effect of ACE inhibition on endothelium-dependent vasodilation in hypertension. *J Vasc Res.* 1992; 29:97.
124. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Salvetti A. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *J Hypertens.* 1998;16:447–56.
125. Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial NGmonomethyl- L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1994;12:1047–52.
126. Millgard J, Hagg A, Sarabi M, Lind L. Captopril, but not nifedipine, improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 1998; 12:511–6.
127. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a beta-blocker. *Am J Hypertens.* 1995;8:229–36.

128. Ghiadoni L, Viridis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:501–6.
129. Schiffrin EL, Lariviere R, Li JS, Sventek P, Touyz RM. Deoxycorticosterone acetate plus salt induces overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1995;25:769–73.
130. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, Mant TG, Ritter JM. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:460–3.
131. Millgard J, Lind L. Acute hypertension impairs endothelium-dependent vasodilation. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94:601–7.
132. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a betablocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens*. 1996;14:1247–55.
133. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Uleri S, Magagna A, Salvetti A. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension*. 1997;30:1606–12.
134. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Ventura G, Iacopino S, Cuda G, et al. Calcium antagonist isradipine improves abnormal endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Cardiovasc Res*. 1999;41:299–306.

135. Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1145–51.
136. Taddei S, Mattei P, Viridis A, Sudano I, Ghiadoni L, Salvetti A. Effect of potassium on vasodilation to acetylcholine in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;23:485–90.
137. Yavuz D, Koc M, Toprak A, Akpınar I, Velioglu A, Deyneli O, et al. Effects of ACE inhibition and AT1-receptor antagonism on endothelial function and insulin sensitivity in essential hypertensive patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;4:197–203.
138. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension.* 2003;41:1281–6.
139. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, Schwegler B, Chenevard R, Hurlimann D, et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:785–91.
140. Sudano I, Viridis A, Taddei S, Spieker L, Corti R, Noll G, et al. Chronic treatment with long-acting nifedipine reduces vasoconstriction to endothelin-1 in essential hypertension. *Hypertension.* 2007;49:285–90.
141. Lüscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol.* 1996;7:234–40.



142. Eto M, Luscher TF. The cardioprotective effects of statins. *Coron Artery Dis.* 2004;15:243–5.
143. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1379–85.
144. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:2709–15.
145. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Luscher TF. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation.* 2009;119:1433–41.
146. Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation.* 2007;116:2376–82.
147. Sudano I, Spieker LE, Hermann F, Flammer A, Corti R, Noll G, et al. Protection of endothelial function: targets for nutritional and pharmacological interventions. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47(Suppl 2):S136–50; discussion S72–6.

## **ΤΕΤΑΡΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

### **ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ**

## 4.1 Εισαγωγή

Διαφορετικές τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για τη μέτρηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η πρώτη απόδειξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε αθηροσκληρυντικές στεφανιαίες αρτηρίες, με τη χρήση της ενδοστεφανιαίας έγχυσης ακετυλοχολίνης, δημοσιεύθηκε το 1986 <sup>(1)</sup>. Ωστόσο, σύντομα από το χρόνο εκείνο και μετά, έχουν αναπτυχθεί και άλλες λιγότερο επεμβατικές ή μη επεμβατικές τεχνικές για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, κυρίως στην κυκλοφορία του αντιβραχίου <sup>(2)</sup>. Όλες αυτές οι διαφορετικές τεχνικές διαθέτουν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους και είναι σημαντικό ότι εξετάζονται διαφορετικά αγγειακά στρώματα. Ωστόσο, η αρχή τους είναι απλή: οι μεγάλες αρτηρίες, όπως η βραχιόνιος ή η κερκιδική, διαστέλλονται ως απάντηση σε αντιδραστική υπεραϊμία (διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή) ή κατόπιν ενδαρτηριακής έγχυσης ουσιών όπως η ακετυλοχολίνη (Ach), η βραδυκινίνη ή η σεροτονίνη, επί παρουσίας ενός λειτουργικά άθικτου ενδοθηλίου που έχει την ικανότητα απελευθέρωσης NO ή άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών .

## 4.2 Διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, μετρούμενη με υπερηχογράφημα της βραχιόνιας αρτηρίας

Λόγω των μη επεμβατικών ιδιοτήτων του υπερηχογραφήματος, η μέτρηση της διαμεσολαβούμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής ( ή ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή) των αρτηριών του αντιβραχίου έχει γίνει ο πιο σημαντικός τρόπος μέτρησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Πολλές ερευνητικές ομάδες

εκμεταλλεύονται τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής, η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν NO και άλλους παραγόμενους από το ενδοθήλιο παράγοντες χάλασης ως απάντηση στην αντιδραστική υπεραϊμία (μετά από βραχυχρόνια απόφραξη της βραχιόνιας αρτηρίας με μια περιχειρίδα από σφυγμομανόμετρο). Οι Celermajer και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που μέτρησαν αυτή την απάντηση in vivo και ανέπτυξαν μια επεμβατική τεχνική για τη μέτρηση της διαμεσολαβούμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (FMD) της βραχιόνιας ή της κερκιδικής αρτηρίας<sup>(3)</sup>. Αποδείχτηκε αργότερα ότι η απάντηση αυτή στην πραγματικότητα ήταν εξαρτώμενη από το μονοξειδίο του αζώτου. Η μεταβολή στη διάμετρο της βραχιόνιας ή της κερκιδικής αρτηρίας ως απάντηση στην αυξημένη διατμητική τάση που επάγεται από αντιδραστική υπεραϊμία υπολογίζεται επίσης μέσω υπερηχογραφικής τεχνικής. Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό είναι ότι η περιφερική ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως αξιολογείται από την FMD, συσχετίζεται με την ενδοθηλιακή λειτουργία της στεφανιαίας αρτηρίας<sup>(4)</sup>.

Σύμφωνα με τη μέθοδο αρχικά σε ηρεμία υπολογίζεται η διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας από τις λήψεις των υπερηχογραφικών εικόνων.

Μετά τη λήψη των εικόνων αναφοράς, στην περιχειρίδα που τοποθετείται στο αντιβράχιο διοχετεύεται αέρας ώστε η πίεση να ανέλθει τουλάχιστον κατά 50 mm Hg πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση, έτσι ώστε να αποκλείεται η ροή αίματος στην αρτηρία για τέσσερα λεπτά (εικόνα 1). Μεταξύ του 60<sup>ου</sup> και 90<sup>ου</sup> δευτερολέπτου μετά από την αφαίρεση του αέρα από την περιχειρίδα διενεργούνται λήψεις αρτηριακών εικόνων για μετρήσεις της διαμέτρου (εικόνα

2). Μετά από περίοδο ανάπαυσης τουλάχιστον δέκα λεπτών λαμβάνονται νέες εικόνες αναφοράς και χορηγείται υπογλωσσίως νιτρογλυκερίνη σε δόση 0.4 mg, ώστε να αξιολογηθεί η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοκινητική απάντηση, η οποία καταγράφεται τέσσερα λεπτά αργότερα <sup>(5-6)</sup>.

### **4.3 Πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης**

Αν και αυτή η τεχνική περιορίζεται από την ημι-επεμβατική φύση της, απαιτώντας τον καθετηριασμό της βραχιόνιας αρτηρίας, η φλεβική πληθυσμογραφία του αντιβραχίου διαθέτει το πλεονέκτημα ότι στα πλαίσιά της μπορούν να εγχυθούν ενδαρτηριακά μόρια, ορμόνες ή φάρμακα, όπως για παράδειγμα η ακετυλοχολίνη (Ach) ή η νιτρογλυκερίνη, που ποσοτικοποιούν την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο και τη μη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, αντίστοιχα <sup>(7)</sup>. Φυσικά, είναι επίσης δυνατό να χορηγηθούν και άλλοι τέτοιοι ανταγωνιστές ή ακόμη και νέες ουσίες, με μια πολύ χαμηλή και συστηματικά όχι δραστική δόση, εντός της βραχιόνιας αρτηρίας, με το αντίπλευρο άκρο να λειτουργεί ως εσωτερικός μάρτυρας. Οι μεταβολές της ροής αίματος στο αντιβράχιο μετρούνται μέσω της πληθυσμογραφίας σε αμφότερα τα αντιβράχια και τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ο λόγος των μεταβολών της ροής που μετρήθηκε αμφοτερόπλευρα. Αν και η μικροκυκλοφορία του αντιβραχίου (η οποία ουσιαστικά αξιολογείται μέσω αυτής της τεχνικής) δεν αποτελεί στόχο για την αθηροσκλήρυνση, φαίνεται ότι η απάντηση στην Ach διαθέτει μια ανεξάρτητη προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.

#### **4.4 Μετρήσεις της στεφανιαίας ενδοθηλιακής λειτουργίας**

Η στεφανιαία ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να μετρηθεί στο εργαστήριο στεφανιογραφίας αλλά αυτή η μέτρηση περιορίζεται επίσης από την επεμβατική φύση της. Εάν εφαρμοστεί κατάλληλα, παρέχει ιδιαίτερα πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με το ίδιο το στεφανιαίο αγγειακό στρώμα. Τα περισσότερα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν την ενδοστεφανιαία έγχυση Ach για τη μέτρηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο λειτουργίας και νιτρογλυκερίνης για τη μέτρηση της μη εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο λειτουργίας. Όπως είναι αναμενόμενο, οι στεφανιαίες αρτηρίες με άθικτο ενδοθήλιο θα απαντήσουν στην ενδοστεφανιαία έγχυση Ach με επικαρδιακή και μικροαγγειακή διαστολή, που οδηγεί σε αύξηση της στεφανιαίας ροής αίματος. Ωστόσο, εάν το ενδοθηλιακό στρώμα είναι δυσλειτουργικό ή ακόμη και κατεστραμμένο, η Ach οδηγεί σε μια παράδοση αγγειοσύσπαση και μείωση της ροής <sup>(1)</sup>.

#### **4.5 Δακτυλική πληθυσμογραφία**

Πρόσφατα, εισήχθη μια συσκευή δακτυλικής πληθυσμογραφίας που ανιχνεύει τις μεταβολές του αρτηριακού όγκου παλμού <sup>(8, 9)</sup>. Μια μείωση στον αρτηριακό όγκο παλμού στην άκρη του δακτύλου προκαλεί μείωση σε μεταβολές της αρτηριακής στήλης, μειώνοντας κατά συνέπεια το μετρούμενο σήμα και το αντίστροφο. Παρόμοια με την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μέσω της τεχνικής FMD με υπερηχογράφημα της βραχιόνιας αρτηρίας, τοποθετείται μια περιχειρίδα στο ένα άνω άκρο ενώ το άλλο λειτουργεί ως μάρτυρας. Μετά τη μέτρηση των μεταβολών του όγκου αίματος που θα αποτελέσουν την αναφορά,

η περιχειρίδα φουσκώνει μέχρι πάνω από τη συστολική πίεση και ξεφουσκώνει μετά από 5 λεπτά, ώστε να προκληθεί αντιδραστική υπεραιμία στο ένα άνω άκρο. Ο υπολογιζόμενος δείκτης μεταξύ του άκρου με αντιδραστική υπεραιμία και του μάρτυρα αντιπροσωπεύει μια μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Παρόμοιες μεταβολές του όγκου μετά από χορήγηση νιτρογλυκερίνης μπορούν επίσης να μετρηθούν. Ωστόσο, η αύξηση του ύψους του παλμού μετά από αντιδραστική υπεραιμία είναι μια σύνθετη απάντηση στην ισχαιμία. Μπορεί να αντανakλά μεταβολές στη ροή, καθώς και στην μικροαγγειακή διαστολή του δακτύλου και εξαρτάται μόνο εν μέρει από το μονοξείδιο του αζώτου <sup>(10)</sup>. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας περιφερικά στο δάκτυλο συσχετίζεται με τη στεφανιαία μικροαγγειακή κυκλοφορία στους ασθενείς με πρώιμη αθηροσκλήρυνση <sup>(11)</sup>.

#### **4.6 Ανάλυση του κύματος παλμού**

Η αρχή αυτής της μη επεμβατικής τεχνικής είναι η μέτρηση του κύματος παλμού και του προφίλ της ταχύτητάς του, κατά τη διάδοση του αρτηριακού κύματος, καθώς και του κύματος αντανάκλασης. Η μορφή του κεντρικού αορτικού κύματος μπορεί να υπολογιστεί μέσω του δείκτη ενίσχυσης [augmentation index] <sup>(12,13)</sup>. Αν και η ενδοθηλιακή λειτουργία δεν είναι ο μόνος συνεισφέρων παράγοντας, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αρτηριακή τοιχωματική ακαμψία και επομένως επηρεάζει επίσης τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου. Έχει, κατά συνέπεια, χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των δράσεων των ενδοθηλιακών διαμεσολαβητών επί της αρτηριακής τοιχωματικής ακαμψίας .

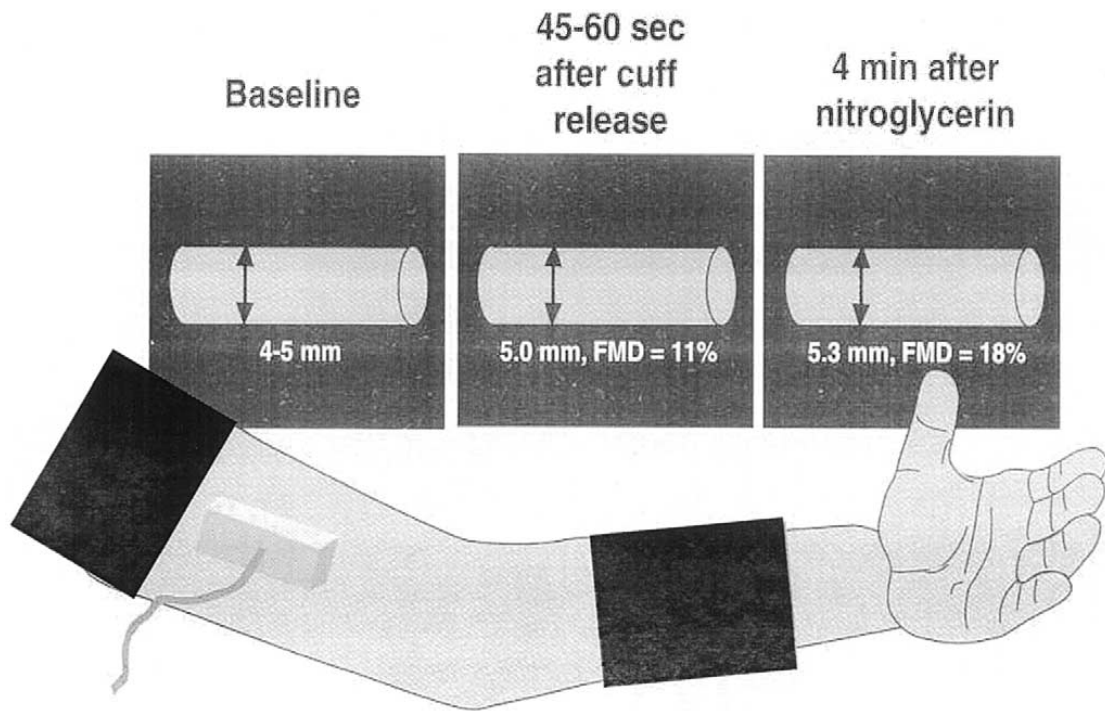
Σημαντικό είναι ότι η αορτική τοιχωματική ακαμψία, που εκφράζεται ως η ταχύτητα του κύματος του αορτικού παλμού, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα και θνησιμότητα <sup>(14)</sup>.

#### **4.7 Εκτίμηση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου με βιοχημικές μεθόδους**

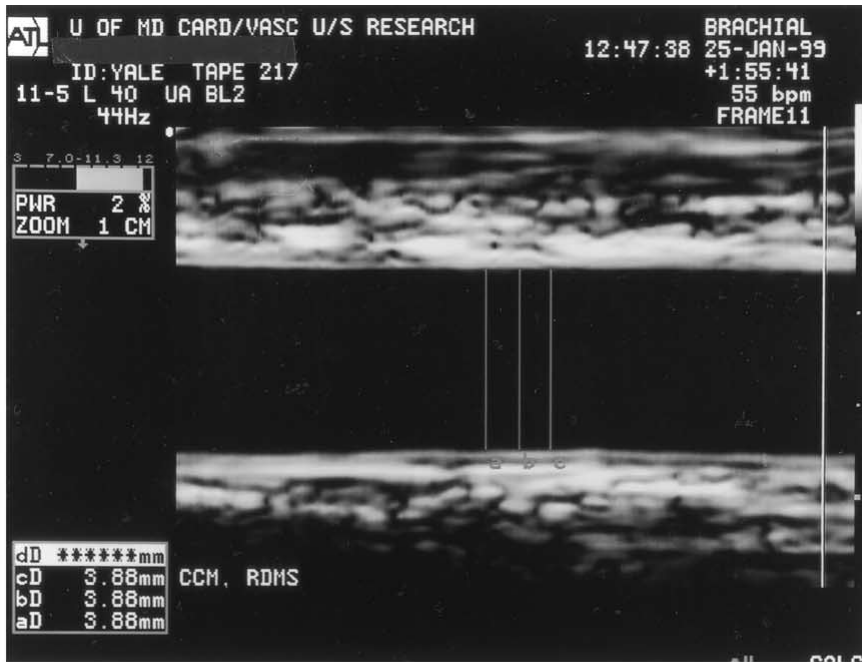
Άλλοι τρόποι αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας περιλαμβάνουν την άμεση μέτρηση των βιοχημικών δεικτών και των δεικτών λειτουργίας του ενδοθηλίου της κυκλοφορίας. Μια δυνατότητα είναι η μέτρηση των επιπέδων πλάσματος των παραγόμενων από το ενδοθήλιο ουσιών που συμμετέχουν άμεσα στην αγγειοσύσπασση και στην αγγειοχάλαση όπως η ενδοθηλίνη, ουσίες NO <sup>(15,16)</sup> που παράγονται από το ενδοθήλιο ή οι μεταβολίτες της προστακυκλίνης.

Πρόσφατα, τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα της κυκλοφορίας (EPC) έχουν αναδειχθεί ως ισχυρός δείκτης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Πράγματι, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να αντιπροσωπεύει μια ισορροπία μεταξύ του αγγειακού τραυματισμού και της βασισμένης στα EPC αποκατάστασης <sup>(17)</sup> και θα μπορούσε να υποδηλώνει μια προκλινική ενδοθηλιακή βλάβη που θα ήταν και στόχος για αγγειακή προστασία.

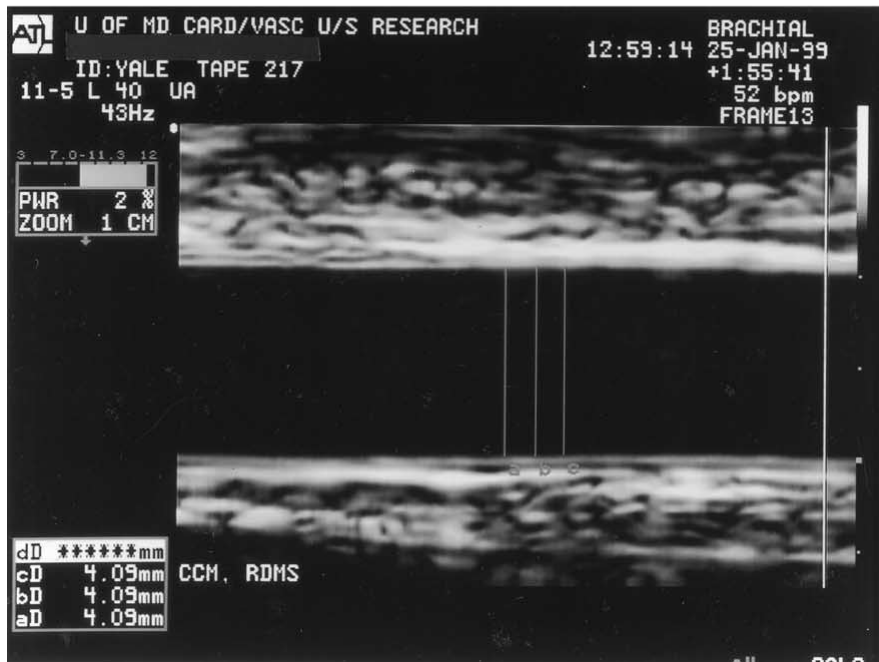




**Εικόνα 1: Μελέτη του ενδοθηλίου με τη μέθοδο αποκλεισμού της βραχιονίου αρτηρίας**



**A**



**B**

**Εικόνα 2: Υπερηχογραφική απεικόνιση της βραχιονίου αρτηρίας  
 (A) στην ηρεμία και  
 (B) 1 min μετά την απελευθέρωση της βραχιονίου αρτηρίας ( συνθήκες  
 υπεραιμίας).**

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046–51.
2. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75:71B–4B.
3. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111–5.
4. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1235–41.
5. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257–65.
6. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. Endothelial function and dysfunction.  
Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23:7–17.

7. Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:1762–7.
8. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003;146:168–74.
9. Lavie P, Schnall RP, Sheffy J, Shlitner A. Peripheral vasoconstriction during REM sleep detected by a new plethysmographic method. *Nat Med*. 2000;6:606.
10. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol*. 2006;101:545–8.
11. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2137–41.
12. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1998;16:2079–84.
13. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clinic Proceed*. 2010;85:460–72.

14. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318–27.
15. Verdon CP, Burton BA, Prior RI. Sample pretreatment with nitrate reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase quantitatively reduces nitrate while avoiding interference by NADP when the Griess reaction is used to assay for nitrite. *Anal Biochem.* 1995; 224: 502-508.
16. Tsukahara H, Gordienko DV, Goligorsky MS. Continuous monitoring of nitric oxide release from human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993,193: 722-729.
17. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res.* 2004;95:343–53.

## **ΠΕΜΠΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

**ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΝΙΤΡΩΔΩΝ / ΝΙΤΡΙΚΩΝ  
ΑΛΑΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗ  
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΑΥΞΑΝΟΝΤΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ**

## 5.1 Εισαγωγή

Οι μεταβολές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους μετά την εγκατάσταση κολπικής μαρμαρυγής οδηγούν σε δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως φαίνεται από μεταβολές στο αίμα του παράγοντα von Willebrand (vWf), που είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων <sup>(1-3)</sup>. Η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων συσχετίζεται επίσης με μεταβολές στο ρυθμό παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) <sup>(4)</sup>. Πράγματι, σε καλλιεργημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι μεταβολές στη ροή οδηγούν σε μεταβολές στην παραγωγή NO <sup>(5-8)</sup>. Επιπρόσθετα, σε πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή, τα επίπεδα πλάσματος των νιτρωδών και των νιτρικών αλάτων (NOx) είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά των μαρτύρων <sup>(9-10)</sup>, ενώ έχει διαπιστωθεί διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής σε αγγεία του αντιβραχίου <sup>(11)</sup>.

Ο στόχος της παρούσας εργασίας ήταν να ελέγξει την υπόθεση ότι η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, όπως ποσοτικοποιείται στις μεταβολές στα επίπεδα του vWf και των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων, είναι αναστρέψιμη με την αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού και τη διόρθωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Κατά συνέπεια, σε έναν πληθυσμό πασχόντων από κολπική μαρμαρυγή, μετρήσαμε τα επίπεδα των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων πριν και σε αρκετά χρονικά διαστήματα μετά την επιτυχή καρδιοανάταξη. Συγκρίναμε τα ευρήματά μας με τα επίπεδα του vWf, ενός καθιερωμένου δείκτη λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, που μετρήθηκε κατά τα ίδια χρονικά σημεία.

## 5.2 Μέθοδος

### 5.2.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Επιλέχθηκαν 42 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή μέσης διάρκειας 16 μηνών (που κυμαινόταν από 2 έως 72 μήνες), σε συνδυασμό με 25 ίδιας ηλικίας υγιείς μάρτυρες με φλεβοκομβικό ρυθμό. Η κολπική μαρμαρυγή θεωρήθηκε χρόνια εφόσον είχε τεκμηριωθεί επανειλημμένα σε διαδοχικά ηλεκτροκαρδιογραφήματα 12 απαγωγών, χωρίς τεκμηριωμένη ενδιάμεση περίοδο φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία άνω των 75 ετών, η ύπαρξη μυοκαρδιοπάθειας, σοβαρής βαλβιδοπάθειας ή στεφανιαίας νόσου, ηπατικής ή νεφρικής νόσου, κακοήθειας και οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου.

Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν συνεχή αντι-αρρυθμική αγωγή, είτε με αμιωδαρόνη είτε με διλτιαζέμη. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινική αξιολόγηση και σε μέτρηση της μέγιστης διαμέτρου του αριστερού κόλπου και του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η ενυπόγραφη συγκατάθεση λήφθηκε από όλους τους συμμετέχοντες πριν την έναρξη της μελέτης. Η επιτροπή ηθικής του Πανεπιστημιακού νοσοκομείου ενέκρινε το πρωτόκολλο και η έρευνα συνάδει με τις αρχές που περιγράφονται στη δήλωση του Helsinki.



### **5.2.2 Καρδιοανάταξη**

Οι ασθενείς με χρόνια κοιλιακή μαρμαυγή υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική καρδιομετατροπή προς φλεβοκομβικό ρυθμό λαμβάνοντας φαρμακευτικό σχήμα ασενοκουμαρόλης, που είχε ως συνέπεια τη διατήρηση του διεθνούς δείκτη ομαλοποίησης (INR) μεταξύ 2.5 και 3.5 για τουλάχιστον 1 μήνα. Η καρδιοανάταξη διενεργήθηκε στο εργαστήριο ηλεκτροφυσιολογίας μεταξύ όγδοης και δέκατης πρωινής ώρας, με ενδοκαρδιακή ηλεκτρική εκκένωση που κυμαινόταν από 6 έως 15 J, υπό γενική αναισθησία με ενδοφλέβια προποφόλη. Για το σκοπό αυτό, μέσω της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας, είχε εισαχθεί ένας ειδικά σχεδιασμένος καθετήρας κατευθυνόμενος από μπαλόνι για την απελευθέρωση της ενέργειας (ALERT, EP Med Systems, Inc., Mount Arlington, New Jersey), ο οποίος είχε προωθηθεί μέχρι τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες <sup>(12)</sup>.

### **5.2.3 Παρακολούθηση**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε συνεχή περιπατητική παρακολούθηση τύπου Holter κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ημερών μετά την καρδιοανάταξη. Μετά το εξιτήριο οι ασθενείς παρακολουθούνταν για υποτροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής με εβδομαδιαία ηλεκτροκαρδιογραφήματα έως και την τελική αξιολόγηση.

#### **5.2.4 Δείγματα αίματος**

Οι λήψεις αίματος έγιναν μια ώρα πριν την καρδιοανάταξη και 1, 3 και 24 ώρες μετά, καθώς και 7 και 30 ημέρες μετά τη διαδικασία. Το αίμα λαμβάνονταν σε σύριγγες που περιείχαν κιτρικό νάτριο σε αναλογία 1: 10. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 3.000 στροφές ανά λεπτό για 10 λεπτά, στους 4 °C. Το πλάσμα αφυδατώθηκε και καταψύχθηκε σε θερμοκρασία μικρότερη των -70 °C. Τα δείγματα αποψύχθηκαν μόνο μια φορά.

#### **5.2.5 Προσδιορισμός των επιπέδων νιτρικών**

Τα επίπεδα νιτρικών / νιτρικών αλάτων μετρήθηκαν με την τροποποιημένη αντίδραση Griess <sup>(13)</sup>. Εν συντομία, τα ιόντα νιτρικών αρχικά ανάχθηκαν ενζυματικά σε νιτρώδη μέσω μιας ειδικής αναγωγής, υπό συνθήκες που επέτρεπαν την πλήρη μετατροπή <sup>(13)</sup>. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ένα εμπορικά διαθέσιμο “αντιδραστήριο μονοξειδίου του αζώτου” (R&D Systems Europe). Το αντιδραστήριο αυτό βασίζεται στην αντίδραση Griess. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όταν τα νιτρώδη υποβάλλονται σε επεξεργασία με σουλφανυλικό οξύ, παράγουν μια διαζωική ένωση η οποία σχηματίζει μια ιώδους χρώματος χρωστική που περιέχει άζωτο, την N-(-1-ναφθυλ) αιθυλενοδιαμίνη. Η απορρόφηση της χρωστικής μετρείται σε μήκος κύματος 540 nm σε σύγκριση με το περιεχόμενο σε νιτρώδη πρότυπων διαλυμάτων. Τα δείγματα αραιώθηκαν δύο φορές στο διάλυμα της αντίδρασης και καθαρίστηκαν από τις πρωτεΐνες πριν έρθουν σε επαφή με το

αντιδραστήριο, με τη χρήση του NANOSEP Microcentrators (Pall Filtron), με ουδό τα 10K. Όλα τα δείγματα υποβλήθηκαν σε τριπλή επεξεργασία. Οι συντελεστές διασποράς (CV) εντός του ίδιου αντιδραστηρίου και μεταξύ των αντιδραστηρίων ήταν αντίστοιχα 5% και 8%.

### **5.2.6 Προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand**

Τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα von Willebrand, ενός καθιερωμένου δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μετρήθηκαν με το ανοσο-στροβιλομετρικό αντιδραστήριο της STA-Analysers Diagnostica Stago France. Οι συντελεστές διασποράς στο ίδιο αντιδραστήριο και μεταξύ των αντιδραστηρίων ήταν αντίστοιχα 3.5% και 4.5%. Τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand δεν επηρεάζονται από τη λήψη βαρφαρίνης<sup>(14)</sup>.

### **5.2.7 Στατιστική ανάλυση**

Τα δεδομένα των επιπέδων πλάσματος των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων και του παράγοντα von Willebrand έχουν συλλεχθεί στα προαναφερόμενα χρονικά σημεία και συνοψίζονται ως μέσος όρος + / - σταθερά απόκλιση (SD). Χρησιμοποιήθηκαν επανειλημμένες μετρήσεις ανάλυσης διασποράς (ANOVA) για την αξιολόγηση των διαφορών στη χρονική εξέλιξη των επιπέδων πλάσματος των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων και του παράγοντα von Willebrand.

Ο μέσος όρος των επιπέδων και η χρονική εξέλιξη συγκρίθηκαν επίσης με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ανάλυσης διασποράς μεταξύ των ασθενών που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό για ένα μήνα και αυτών που υποτροπίασαν εντός του μήνα. Χρησιμοποιήθηκε απλή ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης και ανάλυσης συσχέτισης για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων πλάσματος των νιτρικών / νιτρικών αλάτων, παράγοντα von Willebrand και διαμέτρου αριστερού κόλπου. Οι τιμές του  $p$  που θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές ήταν μικρότερες του 0.05.

## **5.3 Αποτελέσματα**

### **5.3.1 Πληθυσμός**

Η εσωτερική ηλεκτρική καρδιοανάταξη ήταν επιτυχής στην αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού στους 39 από τους 42 ενταχθέντες στη μελέτη πάσχοντες από χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Από τους 39 επιτυχώς αντιμετωπισθέντες ασθενείς, ο ένας ακολούθως εμφάνισε σοβαρή λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ενώ ένας δεύτερος λάμβανε νιτρώδη κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης. Αμφότεροι οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Από τους υπόλοιπους 37 ασθενείς, άμεση υποτροπή σε κολπική μαρμαρυγή σημειώθηκε σε 3, ενώ 4 υποτροπίασαν εντός των πρώτων 24 ωρών, 6 εντός της πρώτης εβδομάδας και ακόμη 7 πριν από το τέλος της περιόδου της μελέτης. Έτσι, σε 17 από τους ασθενείς ο φλεβοκομβικός ρυθμός διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της περιόδου της μελέτης διάρκειας 30 ημερών. Τα

κλινικά και υπερηχογραφικά δεδομένα από τους 37 ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

### **5.3.2 Επίδραση της αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού στα επίπεδα πλάσματος των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων**

Τα επίπεδα πλάσματος των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων στους πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά του πληθυσμού των υγιών μαρτύρων ( $17.1 \pm 4$  έναντι  $30.1 \pm 6$  micromol/L,  $p < 0.001$ ) (εικόνα 1). Σε ασθενείς με διατηρούμενο φλεβοκομβικό ρυθμό, τα επίπεδα νιτρωδών / νιτρικών αλάτων αυξήθηκαν με βαθμιαίο και εξαρτώμενο από το χρόνο τρόπο, προσεγγίζοντας τα επίπεδα της ομάδας των υγιών μαρτύρων της μελέτης ( $17.1 \pm 4$  έναντι  $25.5 \pm 5$  micromol/L,  $p = 0.004$ , όπως αναδεικνύεται στην εικόνα 1). Παρά το ότι τα επίπεδα των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων αυξήθηκαν από την πρώτη ώρα, η πρώτη στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε στο χρονικό σημείο των τριών ωρών ( $17.1 \pm 4$  έναντι  $21.6 \pm 6$  micromol/L,  $p < 0.05$ ). Ειδικά στην ομάδα ασθενών που υποτροπίασε σε κολπική μαρμαρυγή, κατά το πέρας της περιόδου της μελέτης δεν υπήρχε καμία διαφορά ως προς τις τιμές των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων, σε σύγκριση με τα επίπεδα προ της καρδιοανάταξης ( $17.6 \pm 5$  έναντι  $17.1 \pm 4$  micromol/L,  $p = \text{NS}$ ), ωστόσο μια στατιστικά σημαντική διαφορά για τα επίπεδα

των NOx σημειώθηκε στην ομάδα του φλεβοκομβικού ρυθμού ( $17.6 \pm 5$  έναντι  $25.5 \pm 5$  micromol/L,  $p < 0.01$ , εικόνα 1).

### **5.3.3 Επίδραση της αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού στα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα von Willebrand**

Τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα von Willebrand σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά των υγιών μαρτύρων ( $128 \pm 34\%$  έναντι  $98.1 \pm 21\%$ ,  $p < 0.01$ ). Οι ασθενείς με επιτυχή καρδιοανάταξη και διατηρούμενο φλεβοκομβικό ρυθμό για περίοδο άνω των 30 ημερών παρουσίαζαν μια στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand ( $128 \pm 34\%$  έναντι  $84 \pm 28\%$ ,  $p = 0.02$ ). Οι ασθενείς που υποτροπίασαν σε κολπική μαρμαρυγή εμφάνιζαν επίπεδα του παράγοντα von Willebrand στις 30 ημέρες παρόμοια με αυτά των τιμών πριν από την καρδιοανάταξη ( $132.2 \pm 28\%$  έναντι  $128 \pm 34\%$ ,  $p = \text{NS}$ , πίνακας 3).

### 5.3.4 Συσχετίσεις

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία, το φύλο, τη συνήθεια του καπνίσματος ή τα υποκείμενα νοσήματα μεταξύ των ασθενών που υποτροπίασαν και αυτών που δεν υποτροπίασαν (πίνακας 2). Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων νιτρωδών / νιτρικών αλάτων πριν από την καρδιοανάταξη και των αντίστοιχων επιπέδων μετά την καρδιοανάταξη ( $p < 0.01$ ). Παρομοίως, μια θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand

πριν και μετά από την καρδιοανάταξη ( $p < 0.01$ ). Η διάμετρος του αριστερού κόλπου και τα επίπεδα νιτρωδών / νιτρικών αλάτων πριν από την καρδιοανάταξη συσχετίζονταν με αρνητικό τρόπο

( $r = -0.34$ ,  $p < 0.05$ , εικόνα 2), αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ διαμέτρου του αριστερού κόλπου και του παράγοντα von Willebrand .

### 5.4 Συζήτηση

Η δυσλειτουργία των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται άμεσα με το μηχανικό στρες που δημιουργεί η στροβιλώδης ροή του αίματος. Οι μεταβολές στο ρυθμό παραγωγής του παράγοντα von Willebrand και στην παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες καλής κατάστασης των ενδοθηλιακών

κυττάρων. Ο σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να ελέγξει την υπόθεση ότι η αποκατάσταση φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού και η επακόλουθη επάνοδος στο φυσιολογικό των αιμοδυναμικών παραμέτρων μπορεί να οδηγήσει σε αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, και κατά συνέπεια, σε αύξηση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου. Τα δεδομένα μας επιβεβαιώνουν αυτή την υπόθεση, καθώς και την παρατήρηση ότι οι ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζουν χαμηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα κυκλοφορούντων νιτρωδών / νιτρικών αλάτων. Η μετατροπή σε φλεβοκομβικό ρυθμό οδήγησε σε βαθμιαία αύξηση των τίτλων νιτρωδών / νιτρικών αλάτων. Η παράλληλη επάνοδος στο φυσιολογικό των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand ενισχύει την υπόθεση ότι η αύξηση των επιπέδων νιτρωδών / νιτρικών αλάτων οφείλεται σε βελτίωση της λειτουργίας των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων.

Οι συνθάσες του οξειδίου που παράγουν μονοξείδιο του αζώτου μεταβολίζονται γρήγορα σε νιτρώδη/νιτρικά άλατα εντός της κυκλοφορίας <sup>(15)</sup>. Η μέτρηση των επιπέδων νιτρωδών / νιτρικών αλάτων αποτελεί αξιόπιστο δείκτη του ρυθμού παραγωγής οξειδίου του αζώτου στο ζωντανό οργανισμό <sup>(17)</sup>. Η δραστηριότητα της συνθέσεως του οξειδίου του αζώτου στο αγγειακό ενδοθήλιο επηρεάζεται άμεσα από το μηχανικό στρες, συμπεριλαμβανομένων της διατμητικής τάσης <sup>(5-7)</sup> και των δυναμικών χαρακτηριστικών της ροής αίματος <sup>(8)</sup>. Στην πραγματικότητα, ο ρυθμός παραγωγής του ενδοθηλιακού οξειδίου του αζώτου μειώνεται από τη στροβιλώδη ροή <sup>(8)</sup>, καθώς και σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή <sup>(9-10)</sup>. Τα δεδομένα μας υποδηλώνουν ότι η δυσλειτουργία του



αγγειακού ενδοθηλίου, όπως τεκμηριώνεται από τα επίπεδα νιτρωδών / νιτρικών αλάτων και του παράγοντα von Willebrand στην περιφέρεια, βαθμιαία βελτιώνεται. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων μεταξύ της ομάδας του φλεβοκομβικού ρυθμού στις 30 ημέρες και των υγιών μαρτύρων ( $p < 0.05$ ) μπορεί να οφείλεται στην παρουσία παραγόντων κινδύνου που επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία σε υγιείς μάρτυρες, σε σύγκριση με ασθενείς. Η αύξηση στα επίπεδα νιτρωδών / νιτρικών αλάτων κατά την 1<sup>η</sup> και την 3<sup>η</sup> ώρα μετά την καρδιοανάταξη στους ασθενείς που υποτροπίασαν προφανώς οφείλονταν στην ένταξη σε αυτή την υποομάδα ασθενών που υποτροπίασαν αργότερα σε κολπική μαρμαρυγή, καθώς το κριτήριο προσδιορισμού της ομάδας ήταν ο καρδιακός ρυθμός κατά την ημέρα 30 (εικόνα 1).

Η συσχέτιση αιμοδυναμικών παραμέτρων και λειτουργίας των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων είναι σύνθετη και ενδιαφέρουσα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκτίθενται στο εργαστήριο σε μεταβολές της ροής υγρών έχουν παρουσιάσει μια δίκροφη απόκριση της παραγωγής οξειδίου του αζώτου: Παροδική ανεξάρτητη από τη διαμητική τάση παραγωγή, ακολουθούμενη από εξαρτώμενη από τη διαμητική τάση παραγωγή<sup>(17)</sup>. Η έκθεση για 1 ώρα των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ενδοαυλική διαμητική τάση οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή οξειδίου του αζώτου<sup>(8)</sup>, ενώ μια ταχεία αύξηση του επιπέδου της διαμητικής τάσης, που οφείλεται σε αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, ενεργοποιεί τις ήδη σχηματισμένες συνθετάσες του οξειδίου του αζώτου εντός των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>(17-18)</sup>. Αυτή η παροδική ενεργοποίηση

ακολουθείται στη συνέχεια από μεγαλύτερης διάρκειας αύξηση στη σύνθεση οξειδίου του αζώτου, παράλληλα με την αυξημένη συγκέντρωση μεταγραφικών παραγόντων της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου. Αυτό σημαίνει ότι ο ρυθμός μεταγραφής της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου φαίνεται να αυξάνει μετά την έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ενδοαυλική διατμητική τάση <sup>(19, 8)</sup>. Η αποκατάσταση των αιμοδυναμικών παραμέτρων αναμένεται ότι αποκαθιστά και την παραγωγή οξειδίου του αζώτου και η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματά μας. Το οξείδιο του αζώτου έχει συσχετιστεί με ποικιλία φυσιολογικών οδών. Αρκετές από αυτές σχετίζονται με τη ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων δράσεων στη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων <sup>(15, 20)</sup>, στην πήξη του αίματος <sup>(21)</sup> και στην ινωδολύση <sup>(22)</sup>. Στην περίπτωση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, έχει παρατηρηθεί μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πλάσματος των νιτροδών / νιτρικών αλάτων και του ινωδογόνου, ενώ έχει επίσης καταδειχθεί και μια θετική συσχέτιση των επιπέδων πλάσματος της β-θρομβοσφαιρίνης και των D-διμερών <sup>(9)</sup>. Επιπρόσθετα, από τη στιγμή που τα προϊόντα αποδόμησης του ινώδους και του ινωδογόνου διαταράσσουν τη λειτουργία του οξειδίου του αζώτου <sup>(23)</sup>, είναι πιθανό ότι μια αύξηση στα επίπεδα πλάσματος είτε του ινώδους είτε του ινωδογόνου διαταράσσει την παραγωγή του οξειδίου του αζώτου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, η αντιπηκτική θεραπεία με βαρφαρίνη, ένα παράγωγο της κουμαρόλης, μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τα επίπεδα ινώδους σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και επομένως

αναμένεται ότι στην πορεία μειώνει και τα επίπεδα προϊόντων αποδόμησης του ινώδους <sup>(24-25)</sup> .

Πρόσφατα, ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή (διάρκειας 2-6 μηνών) διαπιστώθηκε ότι δεν διαφέρουν από υγιείς μάρτυρες, ενώ οι ασθενείς με παροξυσμική ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή διάρκειας μεγαλύτερης των 10 μηνών παρουσίαζαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αυξημένα επίπεδα παράγοντα von Willebrand, διαλυτής σελεκτίνης P και ινωδογόνου. Ακόμη, η ηλεκτρική καρδιοανάταξη των ασθενών με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή δεν μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τα επίπεδα αυτών των δεικτών, που ούτως ή άλλως ήταν φυσιολογικοί <sup>(26)</sup>. Ωστόσο, οι ασθενείς της μελέτης μας, είχαν μεγαλύτερης διάρκειας κολπική μαρμαρυγή (μέσος όρος 16 μήνες, εύρος 2-72 μήνες), μοιάζοντας με ασθενείς της ομάδας της μόνιμης κολπικής μαρμαρυγής της προηγούμενης μελέτης και επομένως παρουσίαζαν αυξημένα βασικά επίπεδα του παράγοντα von Willebrand . Ωστόσο, αντίθετα με την προγενέστερη μελέτη, κατορθώσαμε να αποκαταστήσουμε το φλεβοκομβικό ρυθμό σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς διενεργήσαμε εσωτερική ηλεκτρική καρδιοανάταξη <sup>(27)</sup> .

Στην παρούσα μελέτη, 13 από τους ασθενείς μας έπασχαν από μεμονωμένη κολπική μαρμαρυγή, ενώ οι υπόλοιποι 24 εμφάνιζαν αρκετούς πρόσθετους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (πίνακας 1) οι οποίοι μπορεί ανεξάρτητα να προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου <sup>(28-31)</sup>. Δεδομένης της απουσίας διαφορών μεταξύ των ομάδων ως προς την υποκείμενη καρδιακή νόσο ή την παρουσία παραγόντων κινδύνου, οι μεταβολές στα επίπεδα των νιτρωδών /

νιτρικών αλάτων στην πάροδο του χρόνου για την ομάδα του φλεβοκομβικού ρυθμού υποδηλώνουν ότι οι διαφορές στους δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορούν να αποδοθούν στην κολπική μαρμαρυγή.

Η αρνητική συσχέτιση που διαπιστώθηκε μεταξύ διαμέτρου του αριστερού κόλπου και επιπέδων νιτρωδών / νιτρικών αλάτων υποστηρίζει την υπόθεση ότι η διάρκεια των διαταραχών στη ροή αίματος (από τη στιγμή που η διάμετρος του αριστερού κόλπου συσχετίζεται με τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής) συσχετίζεται με το βαθμό της μείωσης της παραγωγής του οξειδίου του αζώτου. Η θετική συσχέτιση που διαπιστώθηκε μεταξύ των επιπέδων προ και μετά την καρδιοανάταξη σε αμφότερους τους δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας υποδηλώνει ότι ο βαθμός της ενδοθηλιακής βλάβης μπορεί να επηρεάζει την επακόλουθη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι η επιτυχής θεραπεία των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως της αρτηριακής υπέρτασης <sup>(32)</sup>, του καπνίσματος <sup>(33)</sup> ή της διαβητικής κετοξέωσης <sup>(34)</sup> μπορεί να οδηγήσει σε επάνοδο στο φυσιολογικό των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand, γεγονός που υποδηλώνει μια βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία και αυτό φαίνεται να συμβαίνει στην περίπτωση μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

**Περιορισμοί της μελέτης:** Η επίδραση είτε της αντιπηκτικής αγωγής είτε της αντι-αρρυθμικής θεραπείας στην παραγωγή των νιτρωδών / νιτρικών αλάτων δεν μπορούσε να αξιολογηθεί, από τη στιγμή που το σύνολο των ασθενών λάμβανε αμφότερα τα είδη αγωγής. Δεν υπήρξε διακοπή της

θεραπείας ή μεταβολή της δόσης κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, γεγονός που σημαίνει ότι οποιαδήποτε δράση αυτών των φαρμάκων αναμένεται να ήταν σταθερή.

## Πίνακας 1

Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή σε σύγκριση με ίδιας ηλικίας μάρτυρες.

	Κολπική μαρμαρυγή (n=37)	Μάρτυρες (n=25)
Άντρες / Γυναίκες	21/16	15/10
Ηλικία	63 ± 9	65 ± 10
Κάπνισμα %	12	30
Σακχαρώδης διαβήτης %	11	0
Αρτηριακή υπέρταση %	33	0
Υπερλιπιδαιμία %	35	5
Διάμετρος αριστερού κόλπου	43 ± 4	ND
Κλάσμα εξώθησης	61 ± 9	ND

## Πίνακας 2

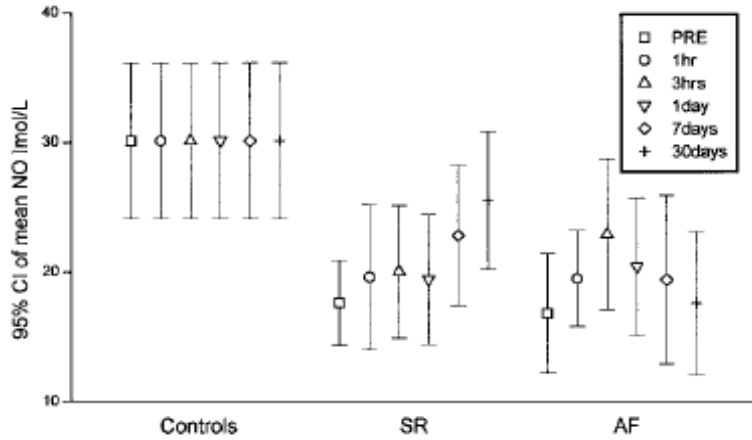
Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποτροπίασαν σε σχέση με αυτούς που δεν υποτροπίασαν.

	Ασθενείς υποτροπή (n=20)	με Ασθενείς υποτροπή (n=17)	χωρίς
Άντρες / Γυναίκες	11/9	10/7	
Ηλικία	61 ± 9	64 ± 8	
Κάπνισμα %	12	10	
Σακχαρώδης διαβήτης %	8	13	
Αρτηριακή υπέρταση %	30	35	
Υπερλιπιδαιμία %	33	36	
Διάμετρος αριστερού κόλπου	43 ± 4	43 ± 4	
Κλάσμα εξώθησης	59 ± 9	61 ± 8	

## Πίνακας 3

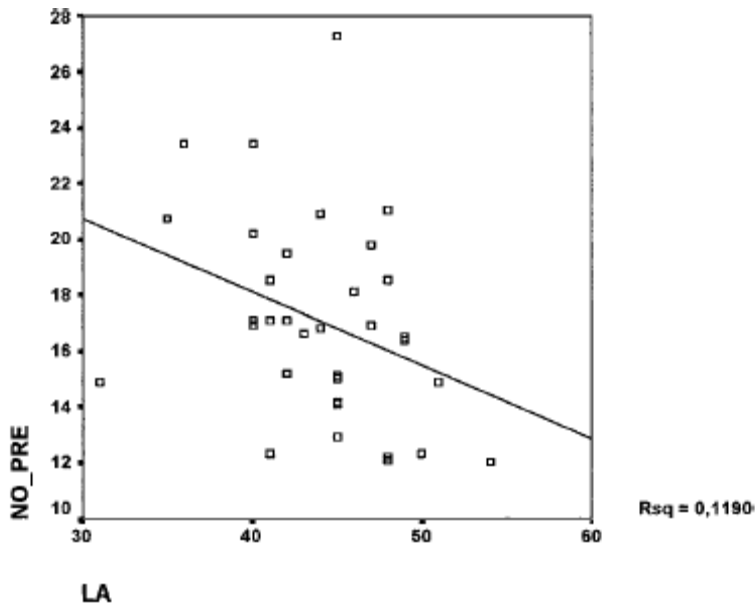
Επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (%) σε ασθενείς με διατηρούμενο φλεβοκομβικό ρυθμό (που δεν υποτροπίασαν) σε σύγκριση με ασθενείς που υποτροπίασαν σε κολπική μαρμαρυγή μετά την ηλεκτρική καρδιοανάταξη.

	Αρχική τιμή	7 ημέρες μετά την καρδιοανάταξη	30 ημέρες μετά την καρδιοανάταξη	Τιμή του p
Ασθενείς που δεν υποτροπίασαν	128 ± 34	105 ± 42	94 ± 28	<b>P=0.02</b>
Ασθενείς που υποτροπίασαν	142 ± 38	120 ± 18	132 ± 28	<b>P=NS</b>



### Εικόνα 1

Μέσος όρος των τιμών και όρια αξιοπιστίας σε επίπεδο 95% των επιπέδων NOx (µιcromol / L) σε μάρτυρες, ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό (SR) και ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (AF) στην 1 ώρα (1hr), στις 3 ώρες (3hr), στην 1 ημέρα, στις 7 ημέρες και στις 30 ημέρες μετά την καρδιοανάταξη.



### Εικόνα 2

Συσχέτιση μεταξύ επιπέδων πλάσματος των NOx πριν την καρδιοανάταξη (NO-PRE) και της διαμέτρου του αριστερού κόλπου (LA) σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (n = 72, r = -0.34, p < 0.05).

## **Βιβλιογραφία**

1. Lip GYH, Blann AD. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res.* 1997; 34: 255-263.
2. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1993; 13:1674-1678.
3. Modillo S, Sabatini L, Agricola E et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2000; 75: 227-232.
4. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997; 39: 287-324.
5. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhaute PM. Flow-induced release of endothelium relaxing factor. *Am J Physiol.* 1986; 250: H1145-H1149.
6. Buga JM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertension* 1991; 17; 187-193.
7. Hutcheson IR, Griffith TM. Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *Am J Physiol.* 1991; 261: H257-H262.
8. Noris M, Morigi M, Donadelli R et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow condition. *Circ Res.* 1995; 76: 536-543.



9. Minamino T, Kitakaze M, Sato H et al. Plasma levels of nitrite / nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 3191-3195.
10. Minamino T, Kitakaze M, Sanada S et al. Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide. *Circulation* 1998; 98: 1721-1727.
11. Takahashi N, Ishibashi Y, Shimada T, et al. Atrial fibrillation impairs endothelial function of forearm vessels in humans. *J Card Fail.* 2001; 7: 45-54
12. Kanoupakis EM, Manios GE, Mavrakis EH, Kaleboubas DM, Parthenakis IF, Vardas EP. Relation of automatic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 954-958.
13. Verdon CP, Burton BA, Prior RI. Sample pretreatment with nitrate reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase quantitatively reduces nitrate while avoiding interference by NADP when the Griess reaction is used to assay for nitrite. *Anal Biochem.* 1995; 224: 502-508.
14. Lip GYH, Lowe GDO, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin therapy. *Br Heart J.* 1995; 9: 527-533.
15. Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43:109-14732.
16. Zeballos GA, Berstein RD, Thompson CI et al. Pharmacodynamics of plasma nitrite /nitrate as indication of nitric oxide formation in conscious dogs. *Circulation* 1995; 91: 2982-2988.

17. Kuchan MJ, Frangos JA. Role of calcium and calmodulin in flow-induced nitric oxide production in endothelial cells. *Am J Physiol.* 1994; 266; C628-C636.
18. Marsden PA, Heng HHQ, Sherer SW et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem.* 1993; 307: 287-293.
19. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhari G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84: 9265-9268.
20. Hogman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet* 1993; 341: 1664-1665.
21. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 16: 377-380.
22. Kawabata A. Evidence that endogenous nitric oxide modulates plasma fibrinogen levels in rat. *Br J Pharmacol.* 1996; 117: 236-237.
23. Freedman JE, Fabian A, Loscalzo J. Impaired EDRF production by endothelial cells exposed to fibrin monomer and FDP. *Am J Physiol.* 1995; 268: C520-C526.
24. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Goldsmith I, Lip GYH. Indexes of hypercoagulability measured in peripheral blood reflect levels in intracardiac blood in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999; 34: 255-266.
25. Lip GYH, Lowe GDO. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? 1995; 89: 205-214.

26. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GYH. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2001; 22: 1741-1747,doi:10.1053/euhj.2000.2531.
27. Alt E, Ammer R, Schmitt C et al. A comparison of treatment of atrial fibrillation with low-energy intracardiac cardioversion and conventional external cardioversion. *Eur Heart J.* 1997; 18:1796-804.
28. Pedrinelli R, Giampetro O, Carmassi F et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet.* 1994; 344:14-18.
29. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GP, Hackeng WHL, Donker AJM, den Ottolander GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial function in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319-322.
30. Witzum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.* 1991; 88; 1785-1792.
31. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res.* 1999; 43: 572-579.
32. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertension.* 1991; 17:187-193.
33. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. *Thromb Res.* 1997; 85: 433-438.

34. Greaves M, Pickering C, Knoght G et al. Changes in factor VIII complex in diabetic ketoacidosis: evidence of endothelial cell damage? *Diabetologia* 1987; 30:160-166.

## **ΕΚΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

**Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ  
ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ  
ΦΛΕΒΟΚΟΜΒΙΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ**

## 6.1 Εισαγωγή

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η συνηθέστερη εμμένουσα καρδιακή αρρυθμία και έχει ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο στη συστηματική όσο και στη στεφανιαία κυκλοφορία <sup>(1, 2)</sup>, στην καρδιακή λειτουργία <sup>(3)</sup> και στην ικανότητα προς άσκηση <sup>(4)</sup>.

Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία της κολπικής μαρμαρυγής αυξάνει με ανεξάρτητο τρόπο τον κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων ακόμη και μετά από προσαρμογή όχι μόνο ως προς τις κλινικές και σπινθηρογραφικές μεταβλητές που έχουν τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία για καρδιακής αιτιολογίας θάνατο, αλλά επίσης και προσαρμογή ως προς το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας <sup>(5)</sup>. Επιπρόσθετα, το ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή είναι σχεδόν διπλάσιο από αυτό των ασθενών με φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό και αυτό αποδίδεται κυρίως σε ένα αυξημένο συνολικό ποσοστό καρδιακής αιτιολογίας θανάτων, παρά σε θρομβοεμβολικά επεισόδια<sup>(6)</sup>.

Έχουν προταθεί αρκετές εξηγήσεις και η ισχυρότερη μεταξύ αυτών είναι μια άμεση επαγόμενη από την κολπική μαρμαρυγή μείωση στους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς ροής προς τις στεφανιαίες αρτηρίες <sup>(2)</sup> και μια επαγόμενη από την κολπική μαρμαρυγή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αν και η κολπική μαρμαρυγή έχει συσχετιστεί με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία <sup>(7, 8, 9)</sup> η συνεισφορά της στο συνολικό προφίλ κινδύνου δεν είναι ξεκάθαρη. Επιπρόσθετα, η αναστρεψιμότητα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς, παρόλο που η βελτίωση στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που

ακολουθεί την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού αποτελεί ισχυρή ένδειξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ αυτών.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να επιβεβαιώσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή καθώς και να ελέγξει την υπόθεση ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι αναστρέψιμη μετά την αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού και τη διόρθωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

## **6.2 Μέθοδος**

### **6.2.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού**

Η μελέτη συμπεριέλαβε 46 ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή μέσης διάρκειας 15 μηνών (εύρος 2-75 μήνες) που προορίζονταν να υποβληθούν σε ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Η κολπική μαρμαρυγή θεωρήθηκε εμμένουσα εφόσον είχε τεκμηριωθεί επανειλημμένα σε διαδοχικά ηλεκτροκαρδιογραφήματα 12 απαγωγών, χωρίς να υπάρχει τεκμηριωμένη ενδιάμεση περίοδος φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία άνω των 75 ετών, η ύπαρξη μυοκαρδιοπάθειας, βαλβιδοπάθειας ή νόσου των στεφανιαίων αρτηριών, η ηπατική ή η νεφρική νόσος, η κακοήθεια και η οξεία ή χρόνια φλεγμονώδης νόσος.

Όλοι οι ασθενείς ήταν σε συνεχή αντιπηκτική θεραπεία. Για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας χρησιμοποιούνταν δακτυλίτιδα στους σαράντα ένα. Οι δέκα από τους ασθενείς λάμβαναν διουρητικά για έλεγχο της αρτηριακής πίεσης

και πέντε ασθενείς λάμβαναν στατίνες. Όλα τα φάρμακα συνεχίζονταν μέχρι το τέλος της περιόδου της μελέτης.

Στη μελέτη εντάχθηκαν και 25 άτομα με φλεβοκομβικό ρυθμό, παρόμοιας ηλικίας, φύλου και κατανομής των παραγόντων αθηροσκληρυντικού κινδύνου, από τα εξωτερικά ιατρεία, ώστε να αποτελέσουν την ομάδα ελέγχου. Τα ίδια κριτήρια αποκλεισμού εφαρμόστηκαν επίσης και σε αυτή την ομάδα.

Η ενυπόγραφη συγκατάθεση λήφθηκε από όλους τους συμμετέχοντες πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου και η έρευνα έγινε σύμφωνα με τις αρχές που περιγράφονται στη δήλωση του Helsinki.

### **6.2.2 Καρδιοανάταξη**

Οι ασθενείς με εμμένουσα ΚΜ υποβλήθηκαν σε ηλεκτρική καρδιομετατροπή σε φλεβοκομβικό ρυθμό, ενώ λάμβαναν ένα σχήμα ασενοκουμαρόλης που οδηγούσε σε τιμές για το διεθνή δείκτη ομαλοποίησης (INR) μεταξύ 2.5 και 3.5, για τουλάχιστον 1 μήνα.

Η καρδιοανάταξη διενεργήθηκε στο εργαστήριο ηλεκτροφυσιολογίας μεταξύ όγδοης και δέκατης πρωινής ώρας, με μια ενδοκαρδιακή ηλεκτρική εκκένωση που κυμαινόταν από 6 έως 15 J, υπό γενική αναισθησία με ενδοφλέβια προποφόλη. Για το σκοπό αυτό, μέσω της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας, είχε εισαχθεί ένας ειδικά σχεδιασμένος καθετήρας καθοδηγούμενος από μπαλόνι για την απελευθέρωση της ενέργειας (ALERT, EP Med Systems, Inc., Mount



Arlington, New Jersey), ο οποίος είχε προωθηθεί μέχρι τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες <sup>(10)</sup> .

### **6.2.3 Παρακολούθηση**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε συνεχή περιπατητική καταγραφή τύπου Holter κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο ημερών μετά την καρδιοανάταξη. Μετά την έξοδό τους, οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής με εβδομαδιαία ηλεκτροκαρδιογραφήματα έως και την τελική τους αξιολόγηση, μετά από ένα μήνα, και παρέμειναν υπό αγωγή με ασενοκουμαρόλη και τα υπόλοιπα φάρμακα που λάμβαναν πριν την καρδιοανάταξη.

### **6.2.4 Μελέτη απάντησης της βραχιονίου αρτηρίας με υπερηχογράφημα**

Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή και η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, την ημέρα που προηγήθηκε της ηλεκτρικής καρδιοανάταξης, καθώς και είκοσι τέσσερις ώρες και ένα μήνα μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, με τη χρήση της τεχνικής αποκλεισμού του αντιβραχίου με περιχειρίδα <sup>(11)</sup> .

Εν συντομία, ο εξεταζόμενος ξαπλώνει σε ύπτια θέση στο κρεβάτι και αφήνεται να αναπαυθεί για τουλάχιστον δέκα λεπτά. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάπαυσης, οι εξεταζόμενοι συνδέονταν με ηλεκτροκαρδιογράφο συνεχούς

παρακολούθησης ενώ γύρω από το άνω τμήμα του δεξιού αντιβραχίου εφαρμόζονταν περιχειρίδα. Ακολούθως, η δεξιά βραχιόνιος αρτηρία με τη χρήση μιας υπερηχογραφικής κεφαλής υψηλής ανάλυσης (Acuson Sequoia 512, με ηχοβολέα γραμμικού πεδίου Acuson, Richmond USA των 8 MHz) απεικονίζονταν στην πρόσθια πλευρά του βραχίονα, 2-15 εκατοστά εγγύς προς το βόθρο του αγκώνα. Η θέση του ηχοβολέα σε σχέση με το βόθρο του αγκώνα καταγράφηκε κατά την πρώτη επίσκεψη και για κάθε επόμενο υπερηχογράφημα χρησιμοποιήθηκε ακριβώς το ίδιο σημείο. Το κέντρο της αρτηρίας προσδιορίστηκε όταν λήφθηκε η καθαρότερη εικόνα του πρόσθιου και οπίσθιου έσω χιτώνα. Η ζώνη μετάδοσης (εστίασης) ορίστηκε στο βάθος του πρόσθιου τοιχώματος της δεξιάς βραχιονίου αρτηρίας. Οι ρυθμίσεις για το βάθος και την ευαισθησία ήταν τέτοιες ώστε να ληφθεί η ιδανική εικόνα στο όριο αυλού – αρτηριακού τοιχώματος, οι εικόνες μεγεθύνονταν με τη χρήση μιας λειτουργίας επιλογής ανάλυσης και οι παράμετροι λειτουργίας δεν μεταβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Προκειμένου να μετρηθεί η αρτηριακή διάμετρος, προσδιορίστηκε το σαφέστερο οριζόμενο τμήμα της αρτηρίας στην απεικόνιση τύπου B-mode και τοποθετήθηκε ένας κέρσορας M-mode πάνω από αυτό το σημείο, σε ορθή γωνία σε σχέση με τον αρτηριακό αυλό. Η αρτηριακή διάμετρος μετρήθηκε από την πρόσθια έως την οπίσθια γραμμή “m” (το όριο μεταξύ μέσου και έξω χιτώνα).

Μετά τη λήψη των εικόνων αναφοράς, στην περιχειρίδα που είχε τοποθετηθεί στο αντιβράχιο διοχετεύθηκε αέρας ώστε η πίεση να ανέλθει τουλάχιστον κατά

50 mm Hg πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση, έτσι ώστε να αποκλειστεί η ροή αίματος στην αρτηρία για τέσσερα λεπτά. Μεταξύ του 60<sup>ου</sup> και 90<sup>ου</sup> δευτερολέπτου μετά από την αφαίρεση του αέρα από την περιχειρίδα διενεργήθηκαν λήψεις αρτηριακών εικόνων για μετρήσεις της διαμέτρου. Μετά από περίοδο ανάπαυσης τουλάχιστον δέκα λεπτών λήφθηκαν νέες εικόνες αναφοράς και χορηγήθηκε υπογλωσσίως σπρέι νιτρογλυκερίνης σε δόση 0.4 mg, ώστε να αξιολογηθεί η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοκινητική απάντηση, η οποία καταγράφηκε τέσσερα λεπτά αργότερα. Οι εικόνες αποθηκεύονταν κατά τη διάρκεια της μελέτης σε βιντεοταινία τύπου S-VHS.

Εξαιτίας της διακύμανσης της ταχύτητας ροής και του μήκους κάθε καρδιακού κύκλου μεταξύ των σφυγμών, η διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή και η διαμεσολαβούμενη από τη νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή εκφράζονταν ως ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας, μετρούμενη κατά το τέλος της διαστολής που συνέπιπτε με το κύμα R στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και 600 ms μετά το κύμα R. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος 5 καρδιακών κύκλων με μήκος κάθε κύκλου μεγαλύτερο των 600 ms.

### **6.2.5 Στατιστική ανάλυση**

Δεδομένα που αφορούσαν τη διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή και τη διαμεσολαβούμενη από τη νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή στους ασθενείς μετρήθηκαν σε τρία χρονικά σημεία (κατά την κολπική μαρμαρυγή, στις 24 ώρες

και στις 30 ημέρες) και συνοψίζονται ως ο μέσος όρος  $\pm$ SD (σταθερά απόκλιση). Η διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή και η διαμεσολαβούμενη από τη νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή μετρήθηκαν επίσης μια φορά στους 25 μάρτυρες, προκειμένου να υπάρξει μια κατανομή αναφοράς. Προκειμένου να αξιολογηθεί η επαναληψιμότητα της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε κατά την κολπική μαρμαρυγή, η διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή και η διαμεσολαβούμενη από τη νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή μετρήθηκαν 2 φορές (κατά το τέλος της διαστολής, που συνέπιπτε με το κύμα R και 600 ms μετά το κύμα R) και λήφθηκαν τα όρια Bland-Altman στο επίπεδο του 95%. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ ασθενών και μαρτύρων με αμφίπλευρο έλεγχο t για ζεύγος ανεξάρτητων δειγμάτων. Ένα μοντέλο ανάλυσης διασποράς (ANOVA) επαναληπτικών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η επίδραση του ρυθμού στη διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή και στη διαμεσολαβούμενη από τη νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή, στις 24 ώρες μετά την καρδιοανάταξη. Ένα άλλο μοντέλο ανάλυσης διασποράς επαναληπτικών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στους 19 ασθενείς που παρέμεναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό στις 30 ημέρες. Προκειμένου να υπάρξει μια ξεκάθαρη εικόνα του μεγέθους των μεταβολών, υπολογίστηκαν επίσης όρια αξιοπιστίας στο επίπεδο του 95%. Το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας ήταν οι αμφίπλευρες τιμές του p κάτω του 0,05.

## 6.3 Αποτελέσματα

### 6.3.1 Πληθυσμός

Η εσωτερική ηλεκτρική καρδιοανάταξη ήταν επιτυχής στην αποκατάσταση του φυσιολογικού φλεβοκομβικού ρυθμού σε 41 από τους 46 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. Από τους 41 ασθενείς που ανατάχθηκαν με επιτυχία, 1 εμφάνισε στην πορεία σοβαρή λοίμωξη του αναπνευστικού, ενώ σε 2 ασθενείς η δακτυλίτιδα διεκόπη εξαιτίας σοβαρής βραδυκαρδίας. Οι ασθενείς αυτοί αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Από τους υπόλοιπους 38, άμεση υποτροπή σε κολπική μαρμαρυγή εμφανίστηκε στους 3, ενώ άλλοι 3 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών, 7 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας και ακόμη 6 υποτροπίασαν πριν από το τέλος της περιόδου της μελέτης.

Επομένως, στην ανάλυση των δεδομένων κατά την ημέρα μετά την ηλεκτρική καρδιοανάταξη παρέμειναν 32 ασθενείς, ενώ στην ανάλυση κατά τον πρώτο μήνα παρέμειναν 19. Τα κλινικά δεδομένα από αυτούς τους 32 ασθενείς, τους 19 ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό στις 30 ημέρες και τους μάρτυρες απεικονίζονται στον πίνακα 1. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών σε φλεβοκομβικό ρυθμό στις 30 ημέρες και των μαρτύρων ως προς την ηλικία, το φύλο και τη συχνότητα εμφάνισης αθηροσκληρυντικών παραγόντων κινδύνου.

### **6.3.2 Επαναληψιμότητα της μελέτης απάντησης της βραχιονίου αρτηρίας κατά την κολπική μαρμαρυγή**

Λόγω της μεταβολής του διαστήματος R-R κατά την κολπική μαρμαρυγή η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει τη μελέτη απάντησης της βραχιονίου αρτηρίας, οι μετρήσεις διενεργήθηκαν σε δύο χρονικά σημεία: κατά το τέλος της διαστολής, που συνέπιπτε με το κύμα R στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και 600 ms μετά το κύμα R. Οι ίδιες μετρήσεις επαναλήφθηκαν σε κάθε ασθενή (n=32) κατά τη διάρκεια του φλεβοκομβικού ρυθμού (Πίνακας 2).

Οι δύο μέθοδοι (χρονικά σημεία) που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της απάντησης της βραχιονίου αρτηρίας ήταν επαναλήψιμες σε υψηλό βαθμό, τόσο κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής (όρια Bland-Altman σε επίπεδο 95%: -2.7 έως 2.3,  $p=0.32$ ), καθώς και κατά τη διάρκεια του φλεβοκομβικού ρυθμού (όρια Bland-Altman σε επίπεδο 95%: -3.89 έως 3.71,  $p=0.78$ ). Κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, στους 23 από τους 32 ασθενείς η διαφορά στη ΔΡΔ ήταν εντός του 1%, στους 6 ήταν μεταξύ 1% και 2% και μόνο σε 3 ήταν >2% (εικόνα 1).

### **6.3.4 Η διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (ΔΡΔ) και η διαμεσολαβούμενη από τη νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή (ΔΝΔ) σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή**

Αν και δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη ΔΝΔ μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής (n=32), η ΔΡΔ σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής ήταν σε

στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των μαρτύρων (όρια αξιοπιστίας στο επίπεδο του 95%: -2.2 έως -5.8,  $p < 0.001$ , όπως δείχνει ο πίνακας 2 και η εικόνα 2).

Την ημέρα μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, 24 από τους 32 ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερη ΔΡΔ. Η μέση ΔΡΔ αυξήθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (όρια αξιοπιστίας στο επίπεδο του 95%: 1.15 έως 3.65,  $p < 0.001$ ), αγγίζοντας σχεδόν τα επίπεδα των μαρτύρων (95% confidence interval for mean difference: -3.5 έως 0.4,  $p = 0.11$ ). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στο ρυθμό ( $p = 0.19$ ) ή αλληλεπιδράσεις ( $p = 0.33$ ) για τη ΔΝΔ (εικόνα 3).

### **6.3.5 Μακροχρόνια επίδραση της αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού στη ΔΡΔ και στη ΔΝΔ.**

Η εξέλιξη στο χρόνο της ΔΡΔ και της ΔΝΔ στους 19 ασθενείς που παρέμειναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό στις 30 ημέρες φαίνεται στον πίνακα 3.

Επανειλημμένες μετρήσεις ανάλυσης διασποράς έδειξαν στατιστικά πολύ σημαντική επίδραση στο ρυθμό ( $p < 0.001$ ). Όλοι εκτός από 2 ασθενείς είχαν υψηλότερη ΔΡΔ στις 30 ημέρες. Η μέση ΔΡΔ παρουσίασε σταθερή βελτίωση, αυξανόμενη από 8.0 σε 10.6 στις 24 ώρες και έως 13.6 στις 30 ημέρες (όρια αξιοπιστίας στο επίπεδο του 95% για τη μέση αύξηση: 0.02 έως 5.1 στις 24 ώρες, 2.8 έως 8.3 στις 30 ημέρες, όπως δείχνει η εικόνα 4). Στον 1 μήνα, τα επίπεδα της ΔΡΔ στους ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό ήταν παρόμοια με τα

επίπεδα της ομάδας ελέγχου (όρια αξιοπιστίας στο επίπεδο του 95%: -1.4 έως 4.2,  $p=0.31$ ).

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη ΔΝΔ μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

## **6.4 Συζήτηση**

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζουν διαταραχή της διαμεσολαβούμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής στη βραχιόνιο αρτηρία και ότι η διαταραχή αυτή είναι αναστρέψιμη με την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

### **6.4.1 Κολπική μαρμαρυγή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Αρκετοί μηχανισμοί μπορεί να είναι υπεύθυνοι για τη διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής.

Σε μια μελέτη από το Norris και άλλους <sup>(7)</sup>, καλλιεργημένα ανθρώπινα κύτταρα του ενδοθηλίου από την ομφαλική φλέβα εκτέθηκαν σε διαφορετικές καταστάσεις ως προς τη ροή και τη διατμητική τάση. Αν και η διατμητική τάση στον αυλό προκάλεσε σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου ανεξάρτητα από τον τύπο αυτής (σταθερό, περιοδικό ή εναλλασσόμενο), η διατμητική τάση εξαιτίας στροβιλώδους ροής δε ρύθμιζε προς τα άνω τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου ούτε αύξησε την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου.



Οι συνθήκες ροής κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής προκαλούν στροβιλώδη διατμητική τάση εξαιτίας των διακυμάνσεων από σφυγμό σε σφυγμό που παρατηρούνται στο μήκος του καρδιακού κύκλου, στον όγκο παλμού, στην αρτηριακή πίεση, στην ταχύτητα ροής και στη ροή αίματος <sup>(2)</sup>. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο τύπος ροής μπορεί να τροποποιεί τη λειτουργία του ενδοθηλίου, καθώς και ότι η διατμητική τάση από στροβιλώδη ροή κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Παρομοίως, η γραμμική και όχι η στροβιλώδης διατμητική τάση επάγει τη γονιδιακή έκφραση της ενδοθηλιακής μορφής της συνθετάσης μονοξειδίου του αζώτου <sup>(12)</sup> και μπορεί να εξηγεί τη διαφορετική ενδοθηλιακή λειτουργία κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής.

Τα ευρήματα της μελέτης του Norris et al <sup>(7)</sup> σύμφωνα με την οποία η απελευθέρωση οξειδίου του αζώτου απαιτεί γραμμική ροή μόνο 6 ωρών καθώς και ο διφασικός τρόπος παραγωγής του, αρχικά με το ταχύ ασβέστιο-εξαρτώμενο και στη συνέχεια από το διατμητικά-εξαρτώμενο τρόπο εξηγούν την ταχεία βελτίωση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Εξαιτίας του ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία βελτιώθηκε γρήγορα, από την πρώτη ημέρα μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, καθώς και εξαιτίας του ότι η μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι απίθανο να μεταβληθεί τόσο σύντομα, τα παραπάνω θα πρέπει να εμπλέκονται σε μεταβολές κυρίως λειτουργικού τύπου και σε μικρότερο βαθμό δομικού τύπου.

#### 6.4.2 Κολπική μαρμαρυγή και αθηροσκλήρυνση

Το ενδοθήλιο διαδραματίζει κάποιο ρόλο στο σχηματισμό αθηροσκληρυντικών πλακών και στην εξέλιξη της αθηροσκληρυντικής νόσου σε διάφορες φάσεις αυτής <sup>(13)</sup>.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε όχι μόνο ότι η κολπική μαρμαρυγή συσχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αλλά και ότι η δυσλειτουργία αυτή είναι αναστρέψιμη, γεγονός που υποδηλώνει αιτιολογική σχέση μεταξύ τους. Κατά συνέπεια, πρόκειται για στοιχεία που υποδηλώνουν μια ανεξάρτητη συνεισφορά της κολπικής μαρμαρυγής στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στην αθηροσκλήρυνση και στα καρδιακά συμβάματα. Αν και θα πρέπει αυτό να επιβεβαιωθεί, η κολπική μαρμαρυγή θα μπορούσε να θεωρηθεί ως νέος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Υπό την έννοια αυτή κάθε ενέργεια άμεσης ανάταξης κολπικής μαρμαρυγής και διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού αξίζει τον κόπο, ιδίως σε Αφροαμερικανούς στους οποίους παρατηρούνται γενετικές διαταραχές όσον αφορά τη συνθάση του Οξειδίου του αζώτου <sup>(14)</sup>.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει μεταβολές στα επίπεδα νιτρωδών / νιτρικών αλάτων στο πλάσμα και του παράγοντα von Willebrand κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής <sup>(8, 9)</sup>. Αν και τα παραπάνω αποτελούν δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας <sup>(16, 17)</sup>, λείπουν τα δεδομένα για τη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή.

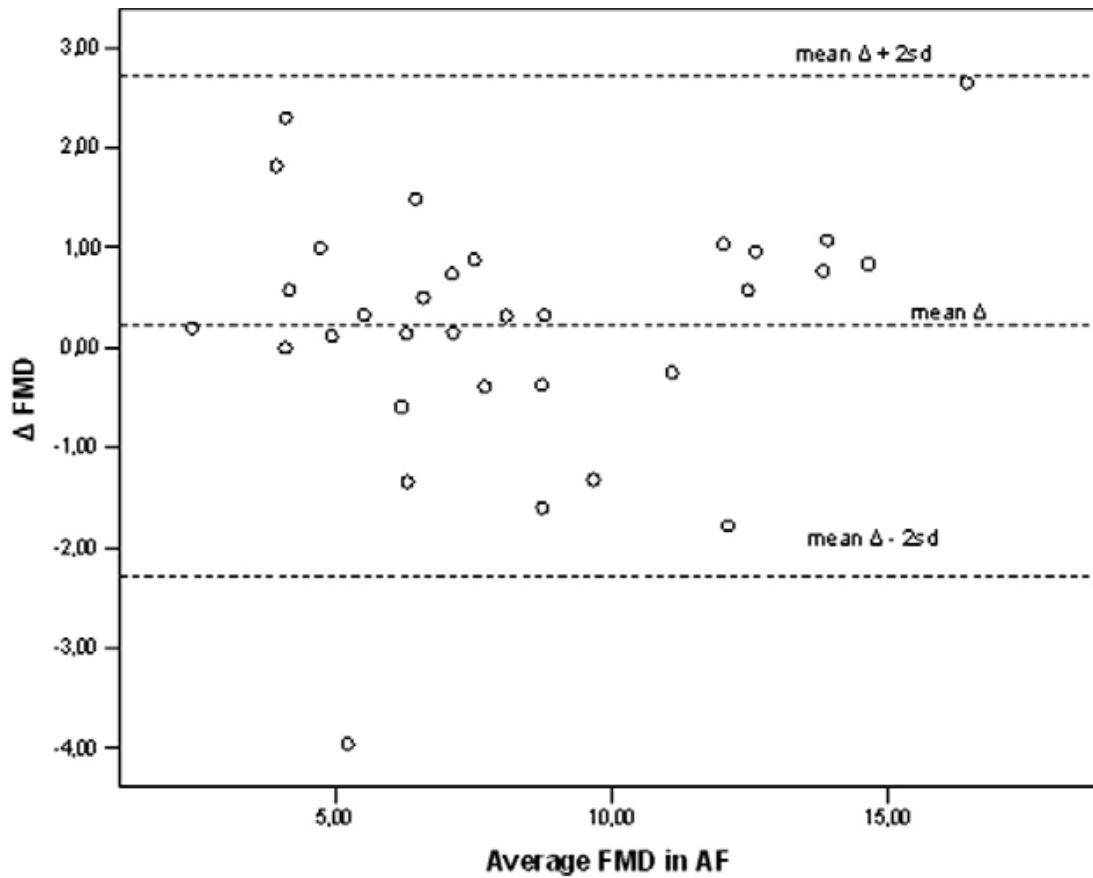
### 6.4.3 Περιορισμοί της μελέτης

Αν και έχει διαπιστωθεί αναστρέψιμη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μέσω πληθυσμογραφίας φλεβικού αποκλεισμού <sup>(18, 19)</sup>, οι εγγενείς περιορισμοί της μεθόδου <sup>(20)</sup> περιορίζουν την αξιοπιστία της. Η μέθοδος αυτή βασίζεται σε υπολογισμούς της ροής αίματος και δεδομένης της διακύμανσης αυτής από σφυγμό σε σφυγμό κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, οι μετρήσεις αυτές είναι αμφίβολες. Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη αγγειοδιαστολή που παράγεται από τη νατριούχο θειοπεντάλη που χρησιμοποιείται για την αναισθησία <sup>(21)</sup> σε αυτές τις μελέτες, θα μπορούσε να ευθύνεται για τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, καθώς οι μετρήσεις γίνονταν μόνο την ημέρα μετά την εξωτερική ηλεκτρική καρδιοανάταξη.

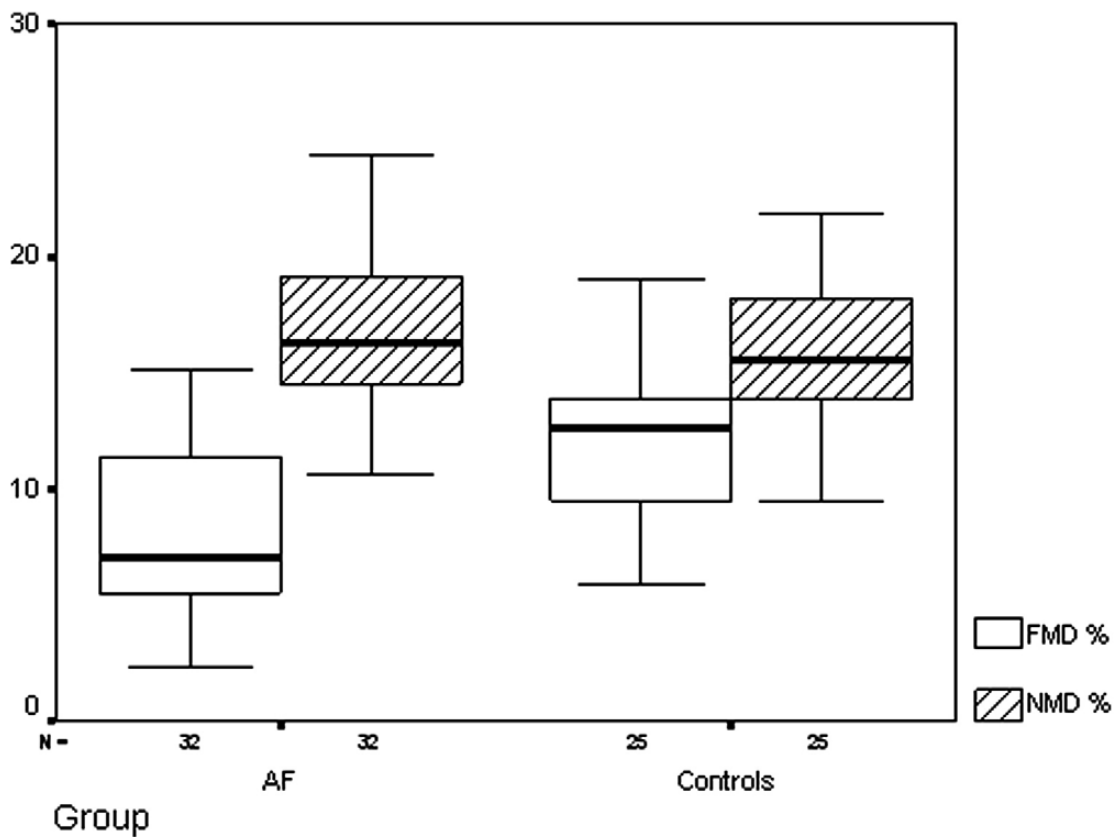
Η δράση της αντιπηκτικής αγωγής, της δακτυλίτιδας και / ή της αντι-υπερτασικής θεραπείας στην ενδοθηλιακή λειτουργία δεν μπορούσε να αξιολογηθεί, καθώς όλοι οι ασθενείς δεν υποβάλλονταν στην ίδια συνδυασμένη θεραπεία. Στην παρούσα μελέτη, όλα τα φάρμακα χορηγούνταν πριν την καρδιοανάταξη και καθ' όλη την υπόλοιπη διάρκεια της μελέτης. Εξαιτίας του ότι δεν υπήρξε διακοπή της θεραπείας ή μεταβολή στη δόση της κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση των δεδομένων, η οποιαδήποτε επίδραση αυτών των φαρμάκων αναμένεται ότι ήταν σταθερή και θα ήταν απίθανο να έχει επηρεάσει τα ευρήματά μας.

Ένας ακόμη περιορισμός μπορεί να έχει να κάνει με την ετερογένεια της ομάδας των πασχόντων από κολπική μαρμαρυγή ως προς τις υποκείμενες νόσους, δηλαδή αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία και

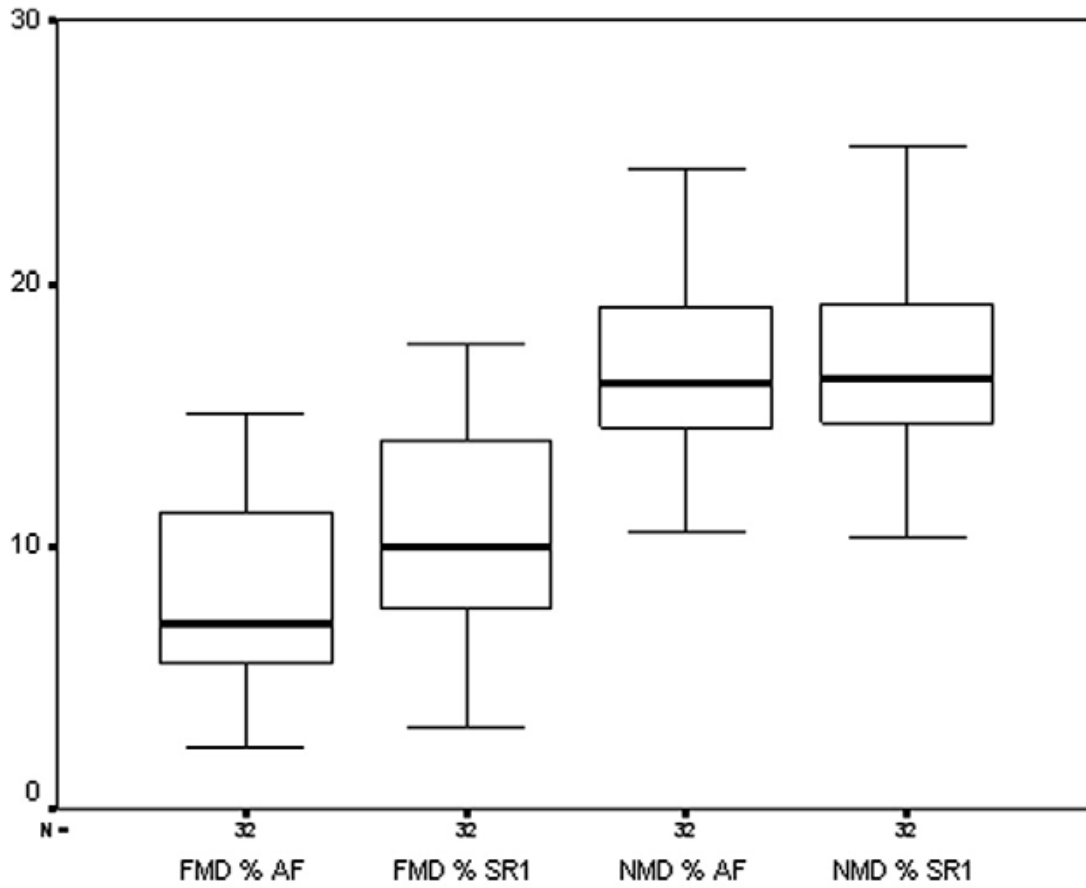
κάπνισμα. Αν και οι νόσοι αυτοί συσχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η επίδρασή τους στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού αναμένεται να ήταν αμελητέα, από τη στιγμή που δεν υπήρξε κάποια πρόσθετη θεραπεία αυτών των νόσων και επομένως καμία μεταβολή στην κατάστασή τους σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας θα πρέπει να μετρείται κατά το τέλος της διαστολής (έναρξη του κύματος R), καθώς η μέγιστη συστολική διάμετρος είναι μεγαλύτερη από αυτήν κατά το τέλος της συστολής, λόγω του ότι ένα αγγείο διατείνεται κατά τη διάρκεια της συστολής ώστε να προσαρμοστεί στην αύξηση της πίεσης και του όγκου που προκαλείται από τη σύσπαση της αριστεράς κοιλίας<sup>(11)</sup>. Δεδομένης της διακύμανσης από σφυγμό σε σφυγμό στο μήκος του καρδιακού κύκλου κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, η διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας θα μπορούσε να επηρεάζεται από το μήκος του κάθε μετρούμενου καρδιακού κύκλου. Ωστόσο, όπως σημειώνουμε και στη μέθοδο, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων κατά το κύμα R και κατά το χρονικό σημείο 600 χιλιοστά του δευτερόλεπτου (ms) μετά το κύμα R. Συνεπώς, οι μελέτες απάντησης της βραχιονίου αρτηρίας είναι αξιόπιστες κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής, τουλάχιστον για μήκος κύκλου μεγαλύτερο των 600 ms.



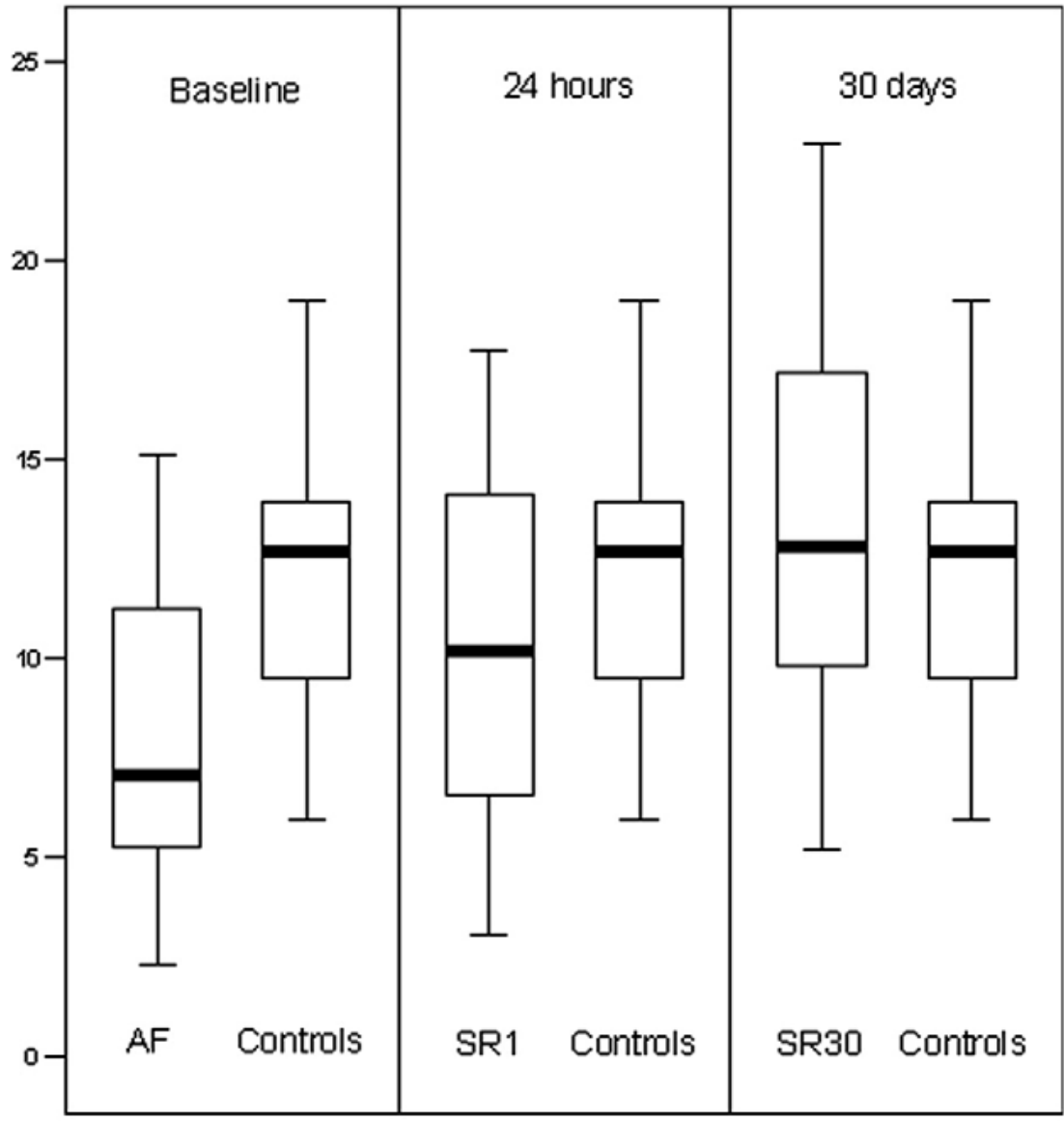
**Εικόνα 1.** Γράφημα που δείχνει υψηλή επαναληψιμότητα για τα δύο χρονικά σημεία που χρησιμοποιήθηκαν στη μέτρηση της διαμεσολαβούμενης από τη ροή διαστολής (ΔΡΔ), κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ)



**Εικόνα 2.** Η διαμεσολαβούμενη από τη ροή (ΔΡΔ%) και από τη νιτρογλυκερίνη (ΔΝΔ%) διαστολή σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ) και σε μάρτυρες.



**Εικόνα 3.** Η διαμεσολαβουμένη από τη ροή (ΔΡΔ%) και από τη νιτρογλυκερίνη (ΔΝΔ)% διαστολή σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ) και κατά την ημέρα μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού (SR1).



**Εικόνα 4.** Η διαμεσολαβούμενη από τη ροή (ΔΡΔ%) διαστολή σε μάρτυρες και σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), κατά την ημέρα μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού (SR1) και 30 ημέρες μετά ενώ παρέμεναν σε φλεβοκομβικό ρυθμό (ΔΡΔ% SR30).



	AF (n=32)	SR30 (n=19)	Ομάδα ελέγχου
Ανδρες/Γυναίκες	20/12	12/7	16/9
Ηλικία	61±12	60±13	62±10
Καπνιστές	6(19%)	4(21%)	5(20%)
Τσιγάρα/ημέρα	16±6	20±5	19±6
Σακχαρώδης Διαβήτης	6(19%)	3(16%)	5(20%)
Υπέρταση	9(28%)	5(26%)	7(28%)
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	124±15	121±13	123±12
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	74±9	73±7	75 ±8
Δυσλιπιδαιμία	10(31%)	7(36%)	8(32%)
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	209±45	212±47	205±51
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	142±36	145±30	149±50
Διάμετρος αριστερού κόλπου (mm)	44±4	45±4	
Κλάσμα Εξώθησης	57±5	58±5	

### Πίνακας 1

Χαρακτηριστικά ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή (AF), ασθενών σε φλεβοκομβικό ρυθμό επί 30 ημέρες (SR30), και ομάδα ελέγχου.

	Ομάδα ελέγχου n=25	AF n=32	AF-600 n=32	SR1 n=32	600-SR1 n=32
Διάμετρος βραχιονίου αρτηρίας (mm)	4.24±0.55	4.09±0.42	4.07±0.40	4.06±0.41	4.09±0.41
Μεταβολή της βραχιονίου διαμέτρου (mm)	0.52±0.16	0.33±0.15*	0.34±0.16*	0.42±0.16**	0.44±0.17**
FMD (%)	12.2±3.2	8.1±3.6*	8.4±3.8*	10.5±4.0**	10.7±3.9**
NMD(%)	15.9±3.1	17.0±3.5	17.1±3.3	17.2±3.4	17.8±3.1
*p<0.001 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, **p<0.001 σε σύγκριση με την AF και 600-AF					

## Πίνακας 2.

Βασικές τιμές και απόλυτες μεταβολές της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας και διαμεσολαβούμενη αγγειοδιαστολή από τη ροή (FMD) και διαμεσολαβούμενη αγγειοδιαστολή από τα νιτρώδη (NMD) σε υγιείς και σε ασθενείς κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής (AF) και μία μέρα μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό(SR1). Όλες οι μετρήσεις έγιναν στο τέλος της διαστολής και 600 ms μετά το κύμα R (600-SR1).

	AF	SR1	SR30
	n=19	n=19	n=19
Διάμετρος βραχιονίου αρτηρίας (mm)	4.11±0.42	4.07±0.41	4.09±0.43
Μεταβολή της βραχιονίου διαμέτρου (mm)	0.33±0.17	0.43±0.19*	0.56±0.21 <sup>‡§</sup>
FMD (%)	8.0±3.9	10.6±4.6 <sup>†</sup>	13.6±5.3 <sup>†¶</sup>
NMD(%)	17.1±3.9	17.2±4.0	16.9±4.1
<p>*p=0.024 σε σύγκριση με την κοιλιακή μαρμαρυγή, †p=0.015 σε σύγκριση με την κοιλιακή μαρμαρυγή, ‡p&lt;0.001 σε σύγκριση με την κοιλιακή μαρμαρυγή, §p=0.002 σε σύγκριση με το φλεβόκομβο στο 24ωρο, ¶p=0.003 σε σύγκριση με το φλεβόκομβο στο 24ωρο.</p>			

### Πίνακας 3.

Βασικές τιμές και απόλυτες μεταβολές της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας και διαμεσολαβούμενη αγγειοδιαστολή από τη ροή (FMD) και διαμεσολαβούμενη αγγειοδιαστολή από τα νιτρώδη (NMD) σε ασθενείς κατά τη διάρκεια κοιλιακής μαρμαρυγής (AF) , σε ασθενείς μία μέρα μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό (SR1) καθώς και σε ασθενείς με διατηρημένο το φλεβοκομβικό ρυθμό 30 μέρες μετά την ανάταξη (SR30).

## **Βιβλιογραφία**

1. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1039-45.
2. Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kaleboubas MD, et al. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J* 2002 May;23(9):734-41.
3. Kieny JR, Sacrez A, Facello A, et al. Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992 Sep;13(9):1290-5.
4. VanGelder IC, Crijns HJ, Blanksma PK, et al. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol* 1993 Sep 1;72(7):560-6.
5. Abidov A, Hachamovitch R, Rozanski A, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1;44(5):1062-70.
6. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials: Studies Of Left Ventricular Dysfunction, *J Am Coll Cardiol* 1998 Sep;32(3):695–703.

7. Noris M, Morigi M, Donadelli R, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow condition.  
Circ Res. 1995 April;76(4):536-43.
8. Nikitovic D, Zacharis EA, Manios EG, et al. Plasma levels of nitrites/nitrates in patients with chronic atrial fibrillation are increased after electrical restoration of sinus rhythm. J Interv Card Electrophysiol. 2002 Oct;7(2):171-6.
9. Minamino T, Kitakaze M, Sato H, et al. Plasma levels of nitrite / nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Nov;17(11): 3191-5.
10. Kanoupakis EM, Manios GE, Mavrakis EH, Kaleboubas MD, Parthenakis FI, Vardas PE. Relation of automatic modulation έως recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. Am J Cardiol. 2000;86:954-8.
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. J Am Coll Cardiol 2002 Jan 16;39(2):257-65.
12. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Sep 17;93(19):10417-22.
13. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32. Review.

14. Tanus-Santos JE, Desai M, Flockhart DA. Effectsof ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. *Pharmacogenetics* 2001;11:719-725.
15. Kuchan MJ, Frangos JA. Role of calcium and calmodulin in flow-induced nitric oxide production in endothelial cells. *Am J Physiology* 1994;266: C628-C636.
16. Zeballos GA, Berstein RD, Thompson CI, et al. Pharmacodynamics of plasma nitrite/nitrate as indication of nitric oxide formation in conscious dogs. *Circulation* 1995 Jun 15;91(12):2982-8.
17. Lip GY, Blann AD. Von Willebrand factor. A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997 May; 34(2):255-63.
18. Takahashi N, Ishibashi Y, Shimada T, et al. Atrial fibrillation impairs endothelial function of forearm vessels in humans. *J Card Fail.* 2001 Mar;7(1): 45-54.
19. Takahashi N, Ishibashi Y, Shimada T, et al. Impaired exercise-induced vasodilatation in chronic atrial fibrillation--role of endothelium-derived nitric oxide. *Circ J.* 2002 Jun;66(6):583-8.
20. Benjamin N, Calver A, Collier J, Robinson B, Vallance P, Webb D. Measuring Forearm Blood Flow and Interpreting the Responses  $\acute{\omega}$ s Drugs and Mediators. *Hypertension.* 1995 May; 25(5):918-23.
21. Klockgether-Radke AP, Frerichs A, Kettler D, Hellige G. Propofol and thiopental attenuate the contractile response vasoconstrictors in human and porcine coronary artery segments. *Eur J Anaesthesiol.* 2000 Aug;17(8):485-90.

## **ΕΒΔΟΜΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Το ενδοθήλιο των αγγείων αποτελεί το όριο μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και του κυκλοφορούντος αίματος και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία και στη φυσιολογική λειτουργία της αιμάτωσης των οργάνων. Η επίδραση βιοχημικών και μηχανικών ερεθισμάτων στο ενδοθήλιο προκαλεί την παραγωγή διαφόρων βιολογικών παραγόντων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι βιολογικοί αυτοί παράγοντες επηρεάζουν τον αγγειακό τόνο, τη θρόμβωση, τη φλεγμονή καθώς και την αγγειακή αύξηση. Η φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία εξασφαλίζει ένα υγρό αντιαθηρογόνο περιβάλλον, το οποίο αναστέλλει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων, προλαμβάνει τον αγγειόσπασμο και τέλος προάγει την ινωδόλυση.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί μία κατάσταση στην οποία οι συλλογικές ομοιοστατικές ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων είτε έχουν διαταραχθεί είτε δεν υπάρχουν καθόλου, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα αθηρογόνο περιβάλλον. Οι διαταραχές στην ενδοθηλιακή λειτουργία διαδραματίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των διαφόρων καρδιαγγειακών συνδρόμων, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την ασταθή στηθάγχη και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συσχετίζεται με μεγάλο αριθμό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η υπερομοκυστεϊναιμία, η εμμηνόπαυση και η προχωρημένη ηλικία.



Σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι ανιχνεύσιμη πολύ νωρίς στην εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, πριν ακόμη από την εμφάνιση των ορατών στενωμένων περιοχών. Αυτή η συσχέτιση υποδηλώνει ότι υπάρχει μία βιολογική σύνδεση μεταξύ της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αγγειακής νόσου, με αποτέλεσμα η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία να θεωρείται ιδανικός στόχος για την πρωτογενή πρόληψη της αθηροσκληρυντικής νόσου.

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την επίδραση της κολπικής μαρμαρυγής στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου. Συγκεκριμένα μελετήσαμε 46 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή χωρίς ιστορικό μυοκαρδιοπάθειας, σοβαρής βαλβιδοπάθειας ή στεφανιαίας νόσου, ηπατικής ή νεφρικής νόσου, κακοήθειας και οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου.

25 άτομα με φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή εκτιμήθηκε η λειτουργικότητα του ενδοθηλίου πριν και μετά την καρδιοανάταξη σε φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό. Η εκτίμηση έγινε με βιοχημικές μεθόδους, υπολογισμός του μονοξειδίου του αζώτου (νιτρικών / νιτρικών αλάτων) και του παράγοντα του von Willebrand, και με την υπερηχογραφική μέθοδο απάντησης της βραχιονίου αρτηρίας στην υπεραιμία.

Με τις ίδιες μεθόδους εκτιμήθηκε η λειτουργικότητα του ενδοθηλίου και στα άτομα της ομάδας ελέγχου.

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα νιτρικών / νιτρικών αλάτων σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Αμέσως μετά την

ηλεκτρική ανάταξη η διαφορά αυτή μειώνεται και αγγίζει τα φυσιολογικά επίπεδα μετά από ένα μήνα διατηρούμενου φλεβοκομβικού ρυθμού. Η παράλληλη επάνοδος στο φυσιολογικό των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand υποστηρίζει περαιτέρω την άποψη ότι η λειτουργία των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων σε αυτούς τους ασθενείς βελτιώνεται μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Επιπρόσθετα σύμφωνα με την υπερηχογραφική εκτίμηση της απάντησης της βραχιονίου αρτηρίας αποδείχτηκε ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζουν διαταραχή της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής σε σχέση με τα άτομα με φλεβοκομβικό ρυθμό. Ωστόσο η διαταραχή αυτή είναι μερικά τουλάχιστον αναστρέψιμη μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

Η αναστρεψιμότητα αυτής της δυσλειτουργίας παρέχει ισχυρή τεκμηρίωση για μία ανεξάρτητη συνεισφορά της κολπικής μαρμαρυγής στην αθηροσκλήρυνση.

## **ΟΓΔΟΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

### **1. Plasma Levels of Nitrites/Nitrates in Patients with chronic Atrial Fibrillation are Increased after Electrical Restoration of Sinus Rhythm.**

Dragana Nikitovic, Evangelos A. Zacharis, Emmanouel G. Manios, Nikki E. Malliaraki, Emmanuel M. Kanoupakis, Katerina I. Sfiridaki, Emmanuel I. Skalidis, Andreas N. Margioris, and Panos E. Vardas.

**Journal of International Cardiac Electrophysiology 7, 171-176, 2002**

### **2. Endothelial Cell Function During Atrial Fibrillation and After Restoration of Sinus Rhythm**

Emmanuel I. Skalidis, Evangelos A. Zacharis, Dimitrios K.Tsetis, Kostas Pagonidis, Gregory Chlouverakis, Michalis Hamilos, Emmanuel Manios, and Panos E. Vardas.

**Am J Cardiology, 2007; 99: 1258-1262**

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

**1. Endothelial Cell Function during Atrial Fibrillation and After Restoration of Sinus Rhythm.** American Journal of Cardiology 2007, (9) 1258-1262.

1. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2010, 381 (3), pp. 207-219
2. Europace 2010, 12 (4), pp. 517-521
3. Europace 2010, 12 (4), pp. 460-461
4. Annals of Medicine 2009, 41 (8), pp. 576-590
5. European Heart Journal 2009, 30 (11), pp. 1364-1371
6. Journal of Hypertension 2009, 27 (2), pp. 410-417
7. Cerebrovascular Diseases 2009, 27 (SUPPL. 1), pp. 25-37
8. Scandinavian Journal of Rheumatology 2009, 38 (1), pp. 6-10
9. Heart 2009, 95 (2), pp. 102-106
10. Circulation 2008, 118 (12), pp. 1285-1293
11. Respiration and Circulation 2008, 56 (8), pp. 787-794
12. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine 2008, 5 (1), pp. 30-41.
13. American Journal of Cardiology 99 (9), pp. 1330-1333.

**2. Plasma levels of nitrites/nitrates in patients with chronic atrial fibrillation are increased after electrical restoration of sinus rhythm.** Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2002, (2) 171-176.

1. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2010, 21 (10), pp. 1094-1098
2. Clinical Biochemistry 2010, 43 (15), pp. 1212-1215
3. Annals of Medicine 2009, 41 (8), pp. 576-590
4. Europace 2008, 10 (7), pp. 848-853
5. American Journal of Cardiology 2007, 99 (9), pp. 1258-1262
6. Cardiovascular Research 2006, 72 (1), pp. 7-8
7. Thrombosis Research 2006, 118 (4), pp. 479-485
8. Revista Espanola de Cardiologia Suplementos 6(A), pp.3A-20<sup>a</sup>
9. Thrombosis Research 2006, 117 (3), pp. 231-233