

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

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

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

**ΜΑΡΙΑ Ε. ΜΑΡΚΕΤΟΥ**  
**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**"ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΣΥΜΠΛΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ  
ΤΩΝ ΧΑΜΗΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΣΚΟΠΟΛΑΜΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΝΟ  
ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ"**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2001**

## Ευχαριστήριο

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

Μολονότι ο σχεδιασμός και το μεγαλύτερο μέρος της παρουσιαζόμενης εργασίας υπήρξε προσωπικό μου έργο, θεωρώ χρέος μου να επισημάνω ότι στην ολοκλήρωση της μελέτης υπήρξε αμέριστη συμπαράσταση και συμμετοχή εκ μέρους πολλών μελών της κλινικής μας.

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

Ευχαριστώ θερμά τον αξιόλογο ερευνητή και συνάδελφο Γ. Κοχιαδάκη, του οποίου η συνδρομή υπήρξε καθοριστική στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Τους αγαπητούς μου συναδέλφους κ.κ. Ε. Σημαντηράκη, Φρ. Παρθενάκη, Εμ. Μανιό, Ν. Ηγουμενίδη, Στ. Χρυσοστομάκη, Ε. Σκαλίδη, Ε. Κανουπάκη ευχαριστώ επίσης θερμά γιατί υπήρξαν πάντοτε πρόθυμοι και ευχάριστοι στην συνεργασία μας.

Ακόμη ευχαριστώ το νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής μας για την αμέριστη συμπαράσταση του στο έργο μου, καθώς επίσης και την κ. Βάσω Αθανασάκη για την πολύτιμη γραμματειακή της υποστήριξη.

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

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	<b>Σελίδα</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	5
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>Κεφάλαιο πρώτο</b>	
Στεφανιαία νόσος: γενικές αρχές επιδημιολογίας και παθογένειας	8
Παθοφυσιολογία της ισχαιμίας του μυοκαρδίου	9
Κιρκάδιοι ρυθμοί και ισχαιμική καρδιακή νόσος	14
<b>Κεφάλαιο δεύτερο</b>	
Η διαγνωστική αξία της παρατεταμένης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής για την ανίχνευση ισχαιμικών επεισοδίων	18
<b>Κεφάλαιο τρίτο</b>	
Ο ρόλος της καρδιακής συχνότητας στην παθογένεση των ισχαιμικών επεισοδίων	20
<b>Κεφάλαιο τέταρτο</b>	
Μυοκαρδιακή ισχαιμία και νεύρωση της καρδιάς	23
<b>Κεφάλαιο πέμπτο</b>	

Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας	29
Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας στην κλινική πράξη	33
Τροποποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος από τα φάρμακα του καρδιαγγειακού	37

### **Κεφάλαιο έκτο**

Υποδοχείς του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά	39
Αγωνιστές των μουσκαρινικών υποδοχέων- παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα	40
Ατροπίνη-Σκοπολαμίνη (Αλκαλοειδή της Ευθαλείας της Ατρόπου)	41

### **Κεφάλαιο έβδομο**

Δράση των χαμηλών δόσεων σκοπολαμίνης στις παθήσεις του καρδιαγγειακού	43
------------------------------------------------------------------------	----

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο πρώτο**

Μελέτη της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος πριν και κατά τη διάρκεια επεισοδίων ισχαιμίας

μυοκαρδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο 47

### **Κεφάλαιο δεύτερο**

Επίδραση της διαδερμικής χορήγησης σκοπολαμίνης σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο 68

### **Κεφάλαιο τρίτο**

Επίδραση της διαδερμικής χορήγησης σκοπολαμίνης στους δείκτες της δοκιμασίας κόπωσης ασθενών με στεφανιαία νόσο 80

### **Κεφάλαιο τέταρτο**

Μελέτη της κοιλιακής αρρυθμογένεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο πριν και μετά τη διαδερμική χορήγηση χαμηλών δόσεων σκοπολαμίνης 88

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 98**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ 101**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 103**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τη μέχρι τώρα βασική και κλινική έρευνα έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρατηρείται συχνά δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία συνιστάται σε ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού (ΠΣΜ) και υπεροχή του τόνου του συμπαθητικού (ΣΜ) νευρικού συστήματος. Έκφραση της δυσλειτουργίας αυτής είναι η μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, με την οποία εκτιμούμε τη συμμετοχή της δράσης των δύο σκελών του αυτόνομου στην καρδιά. Σε ορισμένες κατηγορίες στεφανιαίων αρρώστων π.χ. μετεμφραγματικούς, η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αιφνίδιου θανάτου.

Επιπλέον, διαταραχές στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ενοχοποιούνται στην παθογένεση επεισοδίων ισχαιμίας αφού προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι προηγούνται των ενδεικτικών ισχαιμίας ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών, σε καταγραφέντα με συσκευή συνεχούς φορητής ηλεκτροκαρδιογραφίας ισχαιμικά επεισόδια.

Η σκοπολαμίνη, όπως και η ατροπίνη, είναι συναγωνιστικός ανταγωνιστής της ακετυλοχολίνης στα όργανα που δέχονται μεταγαγγλιακές χολινεργικές ίνες. Η χορήγησή της σε μεγάλες δόσεις προκαλεί αναστολή της δράσης του ΠΣΜ νευρικού συστήματος στην περιφέρεια. Ωστόσο, χορηγούμενη σε μικρές δόσεις, η σκοπολαμίνη ασκεί παρασυμπαθομιμητική δράση.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η διαδερμικά χορηγούμενη σκοπολαμίνη, αυξάνοντας τον τόνο του ΠΣΜ συστήματος, προκαλεί αύξηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε φυσιολογικά άτομα, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν είναι ωστόσο γνωστός ο ρόλος του φαρμάκου σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και ισχαιμική καρδιακή νόσο.

Η παρούσα μελέτη στοχεύει στο να διερευνήσει:

1. Τη δράση της σκοπολαμίνης στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο και ιδιαίτερα στους δείκτες της μεταβλητότητας της

καρδιακής συχνότητας που μπορεί να έχουν προγνωστική σημασία σε νόσους του καρδιαγγειακού.

2. Τη δράση της σκοπολαμίνης, στον αριθμό και στη διάρκεια των ισχαιμικών επεισοδίων αυτών των ασθενών, καθώς και στη κοιλιακή αρρυθμιογένεση.
3. Τη δυνατότητα χρήσης του φαρμάκου ως εναλλακτικής ή συμπληρωματικής αντιϊσχαιμικής αγωγής, μελετώντας τη δράση της στην εμφανιζόμενη κατά τη διάρκεια της καθημερινής δραστηριότητας ή της προκαλούμενης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως ισχαιμίας.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

### ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ: ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ

Παρ' όλες τις θεραπευτικές εξελίξεις, οι καρδιαγγειακές παθήσεις παραμένουν οι πρώτες αιτίες θανάτου. Το 1995, 445000 άνδρες και 505000 γυναίκες πέθαναν εξαιτίας καρδιαγγειακών παθήσεων. Μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, υπάρχουν περισσότεροι από 10 εκατομμύρια άνθρωποι με νόσους του καρδιαγγειακού, ενώ το κόστος για νοσηλεία και απώλεια της παραγωγικότητάς τους, ξεπερνά τα 274 δισεκατομμύρια δολάρια ανά έτος. Υπολογίζεται ότι το 2020, η στεφανιαία νόσος θα αποτελεί την πρώτη αιτία ανικανότητας και απώλειας παραγωγικότητας. Βέβαια, συγκριτικά δεδομένα μεταξύ 1973 και 1993 δείχνουν μία μείωση της θνησιμότητας στους ασθενείς μέσης ηλικίας. Στην πραγματικότητα όμως αυτό που συμβαίνει, είναι ότι η θνητότητα μεταφέρεται στις μεγαλύτερες ηλικίες. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις ζουν περισσότερο, αλλά πεθαίνουν τα επόμενα χρόνια από τις ίδιες αιτίες (Fuster, 1999).

Η στεφανιαία νόσος είναι μία νόσος που η εξέλιξη της ξεκινά σε νεαρή ηλικία, εντούτοις τα συμπτώματά της εκδηλώνονται αρκετά μετά την ενηλικίωση του ατόμου. Η πιθανότητα για έναν Αμερικανό άνω των 60 ετών να εμφανίσει στεφανιαία νόσο είναι 1 στις 5, ενώ για μία Αμερικανίδα 1 στις 17.

Κατά κανόνα, η ισχαιμική καρδιακή νόσος οφείλεται σε αποφρακτική νόσο των στεφανιαίων αρτηριών, εξαιτίας αθηρωματικών πλακών. Το πλέον χαρακτηριστικό σύμπτωμα της στεφανιαίας νόσου είναι ο στήθαγχικός πόνος, ο οποίος συνοδεύει τόσο τη σταθερή όσο και την ασταθή στηθάγχη. Ωστόσο, σοβαρή στεφανιαία νόσο μπορεί να υφίσταται και χωρίς αυτό το σύμπτωμα. Επίσης, κατά τη δοκιμασία κόπωσης αποκαλύπτεται συχνά ΗΚΓ-φικά ισχαιμία χωρίς συνοδό πόνο.

Η παθοφυσιολογία της αθηρωμάτωσης βασίζεται σε τρεις θεμελιώδεις βιολογικές διαδικασίες:

α) Την συσσώρευση λείων μυϊκών κυττάρων, μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων.

β) Τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών, συνδετικού ιστού, πρωτεογλυκανών και ινών ελαστικής.

γ) Άθροιση λιπιδίων, κυρίως με τη μορφή εστέρων χοληστερόλης μέσα στο κύτταρο, καθώς και στο γύρω συνδετικό ιστό.

Ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε συνδετικό ιστό και εστέρες χοληστερόλης, άλλες αθηρωματικές βλάβες είναι πιο ινώδεις και κατά συνέπεια πιο σταθερές, ενώ άλλες είναι περισσότερο λιπώδεις και επιρρεπείς σε ρήξη και γένεση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Η αρχική βλάβη αθηρωμάτωσης, που έχει διαπιστωθεί από νεκροτομικά ευρήματα ακόμα και στην παιδική ηλικία, είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις. Αυτές αποτελούνται από λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα που έχουν φαγοκυτταρώσει λιπίδια και εστέρες χοληστερόλης. Μακροσκοπικά αυτές οι περιοχές έχουν κιτρινωπή απόχρωση λόγω της μεγάλης ποσότητας λιπιδίων που έχουν φαγοκυτταρωθεί από αυτά τα κύτταρα τα οποία λέγονται πλέον αφρώδη κύτταρα. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα μακροφάγα φέρουν ειδικό υποδοχέα «καθαριστή» μέσω του οποίου προσλαμβάνεται η LDL-χοληστερόλη αφού υποστεί οξειδωτική τροποποίηση. Αυτή έχει χημειοτακτική δράση και οδηγεί στη συσσώρευση μακροφάγων, παράλληλα όμως ασκεί κυτταροτοξική δράση στο ενδοθήλιο. Το επόμενο στάδιο είναι η πάχυνση του έσω χιτώνα, με τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων που περιέχει και του συνδετικού ιστού. Παράλληλα αρχίζει η άθροιση T-λεμφοκυττάρων, λιπιδίων και μακροφάγων στον εξωκυττάριο χώρο. Η προχωρημένη βλάβη της αθηρωμάτωσης ονομάζεται ινώδης πλάκα και μπορεί να επιπλακεί με θρόμβωση, αιμορραγία ή ασβέστωση.

Οι πρώιμες αθηροσκληρυντικές βλάβες δεν δημιουργούν συμπτώματα, αλλά με την περαιτέρω εξέλιξη της νόσου προκαλείται στένωση του αυλού του αγγείου και δημιουργούνται οι παθοφυσιολογικές συνθήκες για την εκδήλωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Η ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι αποτέλεσμα της διαταραχής του ισοζυγίου, μεταξύ της προσφοράς και της κατανάλωσης του οξυγόνου. Η διαταραχή αυτή μπορεί να συνίσταται σε μείωση της προσφοράς του οξυγόνου, η οποία προκαλείται είτε από μείωση της στεφανιαίας ροής, είτε από τη μείωση της περιεκτικότητας του αίματος σε οξυγόνο. Αντίθετα, αύξηση της κατανάλωσης του οξυγόνου προκύπτει από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της συσπαστικότητας του μυοκαρδίου και της αναπτυσσόμενης τάσης του τοιχώματος της κοιλίας. Η διαταραχή αυτή του ισοζυγίου εκτρέπει το μυοκαρδιακό κύτταρο προς τον αναερόβιο μεταβολισμό με συνέπεια την παραγωγή γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος και οξέωσης. Είναι γνωστό ότι μόλις μετά από 8-10 δευτερόλεπτα μετά από απόφραξη μεγάλου στεφανιαίου αγγείου το οξυγόνο των ιστών εξαντλείται και αρχίζουν δραματικές αλλαγές στο μεταβολισμό και στη λειτουργία.

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι κατά βάση ένα μεταβολικό γεγονός. Η λειτουργικότητα της καρδιάς διατηρείται με την υδρόλυση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) που παράγεται από τον μεταβολισμό των υδατανθρακών και των λιπαρών οξέων. Η γλυκόζη μαζί με το γαλακτικό και το πυρουβικό οξύ θεωρούνται το βασικό μεταβολικό υπόστρωμα της καρδιάς, ενώ τα λιπαρά οξέα και τα κετονικά σώματα θεωρούνται μη βασικό υπόστρωμα. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αποτελείται από την γλυκόλυση και την οξειδωση της γλυκόζης. Η γλυκόλυση, κατά την οποία παράγεται ATP με αναερόβιο τρόπο, συμμετέχει μόνο στο 5-10% των ολικών αναγκών της καρδιάς. Κατά την οξειδωση της γλυκόζης, το πυρουβικό που προέρχεται από την γλυκόλυση και το κύκλο του Krebs, προσλαμβάνεται από τα μιτοχόνδρια και μεταβολίζεται οδηγώντας στην παραγωγή ATP. Το βασικό όμως υπόστρωμα της παραγωγής του είναι η φωσφορυλίωση του ADP μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας:



Τα ένζυμα του οξειδωτικού μεταβολισμού εντοπίζονται στα μιτοχόνδρια των οποίων ο όγκος στα μυοκαρδιακά κύτταρα είναι πολύ μεγαλύτερος συγκριτικά με άλλους ιστούς. Δεν είναι παράδοξο, λοιπόν, ότι οι δομικές και οι λειτουργικές διαταραχές των μιτοχονδρίων είναι

οι πρωταρχικές και κυρίαρχες εκδηλώσεις της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Με την έναρξη της ισχαιμίας έχουμε επιβράδυνση του αερόβιου μεταβολισμού και ακολούθως εκτροπή του στο αναερόβιο σκέλος με συσσώρευση μεταβολιτών όπως αλανίνη, γαλακτικό, σουκινικό οξύ, πρωτόνια και ιόντα. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι με την οξέωση που προκαλείται από την ισχαιμία έχουμε μία μείωση της ανταπόκρισης των συσταλτικών πρωτεϊνών στο  $Ca^{++}$ , μείωση του ρεύματος του  $Ca^{++}$ , η οποία προκαλεί έξοδό του από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (Taegtmeyer και συν, 1998).

Οι καθοριστικοί παράγοντες της μυοκαρδιακής βλάβης μετά από ισχαιμία, περιλαμβάνουν την σοβαρότητα της ισχαιμίας (χαμηλή αιματική ροή έως διακοπή της αιματικής ροής), τη διάρκεια της ισχαιμίας, την ακολουθία των ισχαιμικών επεισοδίων (π.χ. σύντομες περιόδους ισχαιμίας που ακολουθούνται από μεγαλύτερες), καθώς και το παθοφυσιολογικό και το μεταβολικό περιβάλλον (μικρό ή μεγάλο καρδιακό έργο, υποθερμία, χαμηλές ή υψηλές συγκεντρώσεις σε γλυκόζη και λιπαρών οξέων).

Όταν έχουμε σοβαρή ισχαιμία, έχουμε συσσώρευση καταβολιτών των νουκλεοτιδίων της αδενοσίνης και του ανόργανου φωσφόρου. Ο ανόργανος φωσφόρος έχει την ιδιότητα να μειώνει την δύναμη της συστολής. Η αδενοσίνη ενώ αρχικά έχει προστατευτική δράση, στην επαναιμάτωση, αυτή και οι μεταβολίτες της “ξεπλένονται” γρήγορα από το μυοκάρδιο με αποτέλεσμα να έχουμε μείωση της συγκέντρωσης νουκλεοτιδίων που χρησιμεύουν για σύνθεση ATP. Μεγάλο έλλειμμα των πλούσιων σε ενέργεια φωσφορικών ( $ATP < 20\%$ ) προκαλεί μη αναστρέψιμη ισχαιμική βλάβη και νέκρωση.

Σημαντικές, επίσης είναι και οι μεταβολές που συμβαίνουν στο μεταβολισμό του  $Ca^{++}$  κατά την ισχαιμία. Τα ιόντα  $Ca^{++}$  είναι ο πρωταρχικός μεσολαβητής της ηλεκτρομηχανικής σύζευξης. Επίσης πολλά ένζυμα που συμμετέχουν στην υδρόλυση του ATP ενεργοποιούνται από τα ιόντα  $Ca^{++}$ . Παράλληλα το  $Ca^{++}$  είναι συμπαράγοντας της ακτινομοσίνης και των μιτοχονδριακών αφυδρογονασών. Η σοβαρή ισχαιμία αυξάνει την διαπερατότητά του από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και μειώνει την ευαισθησία των συσπαστικών πρωτεϊνών σε αυτό. Η πρόσληψή του από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μειώνεται, ενώ αρχίζει να συσσωρεύεται στο κυτόπλασμα και στα μιτοχόνδρια (Jennings και συν, 1990).

Χρονικά, μέσα στα πρώτα δευτερόλεπτα από την έναρξη της ισχαιμίας, η ενδοκυττάρια οξέωση συμβαίνει σαν αποτέλεσμα της έλλειψης οξυγόνου σε επίπεδο μιτοχονδρίων. Ακολούθως με άλλοτε άλλο βαθμού καθυστέρηση, η μείωση του ενδοκυττάριου pH και η συσσώρευση ανόργανου φωσφόρου, οδηγούν στη μείωση της δύναμης της σύσπασης στην ισχαιμική ζώνη. Αυτός, παράλληλα είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός που επιτρέπει δραστική μείωση της οξειδωσης στα μιτοχόνδρια και τις ανάγκες των μυοκαρδιακών κυττάρων σε οξυγόνο. Ένας άλλος προστατευτικός μηχανισμός είναι η εκτροπή στον αναερόβιο μεταβολισμό, που οδηγεί σε παραγωγή και απελευθέρωση γαλακτικού. Συνήθως οι παραπάνω μεταβολές είναι αναστρέψιμες όταν αρθεί το αίτιο που προκαλεί την ισχαιμία. Ωστόσο, καμιά φορά μπορεί να επιμένουν για ώρες ή ημέρες και να οδηγούν σε αυτό που χαρακτηρίζουμε «απόπληκτο» μυοκάρδιο.

Η παρατεταμένη ισχαιμία καθώς επιμένει, μπορεί να οδηγήσει τελικά στον κυτταρικό θάνατο. Αυτή η κατάσταση κλινικά αντιστοιχεί στο οξύ έμφραγμα. Όσον αφορά το επίπεδο του μεταβολισμού, η παράταση της ισχαιμίας οδηγεί σε περαιτέρω μείωση του pH η οποία αυξάνει την μυοκαρδιακή δυσκαμψία (stiffness) και τις ενδοκοιλιακές πιέσεις. Η σοβαρή ενδοκυττάρια οξέωση παρεμποδίζει την αναερόβια γλυκόλυση. Επιπλέον σ' αυτό το στάδιο συμβαίνουν ιοντικές μεταβολές, όπως μείωση του ενδοκυττάριου  $K^+$  και  $Mg^{2+}$ , ενώ αυξάνεται το  $Na^+$  και το ενδοκυττάριο  $Ca^{2+}$ .

Τελευταία συζητείται ιδιαίτερα ο ρόλος των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στην ισχαιμία. Ελεύθερη ρίζα οποιουδήποτε μορίου καλείται αυτή που έχει  $\geq 1$  ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Η σημαντικότερη πηγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου είναι τα μιτοχόνδρια όπου η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων μειώνεται κατά την ισχαιμία. Κλινικές και πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι οι ελεύθερες ρίζες έχουν συμμετοχή στην καταστροφή των μεμβρανών των κυττάρων που συμβαίνει στην επαναιμάτωση μετά από παρατεταμένη ισχαιμία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μαζική είσοδο  $Ca^{2+}$  στο κύτταρο, γεγονός που μειώνει ακόμα περισσότερο τον αναερόβιο μεταβολισμό (Ferrari και συν, 1998).

Η απάντηση στο ερώτημα τι καθορίζει τον κυτταρικό θάνατο μετά από παρατεταμένη μυοκαρδιακή ισχαιμία ή γιατί δεν επανέρχεται η κυτταρική λειτουργία μετά την

επαναιμάτωση, δεν έχει δοθεί ακόμα επακριβώς. Τα προβλήματα σ' αυτό προκύπτουν διότι: α) η ισχαιμική βλάβη δεν είναι ομοιογενής και στον κυτταρικό θάνατο μπορεί να συνεισφέρουν και άλλοι παράγοντες, β) αμετάκλητη και οριστική νέκρωση μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια μόνο μετά την επαναιμάτωση. Το 1989 ο Rahimtoola περιέγραψε ότι ακόμα και η καθυστερημένη επαναιμάτωση (μετά από χρόνια ή μήνες) μπορεί να οδηγήσει σε αποκατάσταση του φυσιολογικού μεταβολισμού και μυοκαρδιακής λειτουργικότητας. Έτσι πρότεινε τον όρο «λαθροβιόν» μυοκάρδιο, ο οποίος αναφέρεται σε ισχαιμικό μυοκάρδιο το οποίο μειώνει την συσπαστικότητα του, τα μυοκύτταρά του, όμως, παραμένουν βιώσιμα. Αυτός ο τύπος αναστρέψιμης ισχαιμίας οφείλεται στο γεγονός ότι δεν έχουν υποστεί βλάβες τα μιτοχόνδρια.

Τα τελευταία χρόνια, μέσα από αναρίθμητες μελέτες, έχει αναδειχθεί ο σπουδαίος ρόλος του ενδοθηλίου των αγγείων όσον αφορά την ομοιόσταση του καρδιαγγειακού συστήματος και ιδιαίτερα τη στεφανιαία νόσο. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ονομάζεται η λόγω τραυματισμού ή βλάβης τροποποιημένη ενδοθηλιακή λειτουργία που οδηγεί σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις (Yeung και συν, 1992).

Χαρακτηρίζεται από έλλειψη ισορροπίας μεταξύ αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, αντι- και προπηκτικών μηχανισμών και θεωρείται ως το αρχικό στάδιο της διαδικασίας που οδηγεί στην αθηρωματική νόσο. Οι λειτουργικές δε διαταραχές του ενδοθηλίου που παρατηρούνται στη στεφανιαία νόσο είναι ανάλογες με τη σοβαρότητα της αθηρωμάτωσης.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με διάφορους μηχανισμούς, οι σπουδαιότεροι εκ των οποίων είναι: α) Διαταραχές στη διαθεσιμότητα της L-αργινίνης που είναι το υπόστρωμα της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου (NOS). β) Αυξημένη αποδόμηση του οξειδίου του αζώτου (NO). γ) Μειωμένη συγκέντρωση ή δραστηριότητα της NOS. δ) Μεταβολές των υποδοχέων της μεμβράνης που διεγείρονται από τους αγωνιστές της παραγωγής NO ή δυσλειτουργία των πρωτεϊνών G που μεσολαβούν για την έκφραση της NOS.

Οι παραπάνω παθολογοανατομικές βλάβες οδηγούν στη στένωση του αυλού του στεφανιαίου αγγείου, η οποία όμως για να δώσει κλινική συμπτωματολογία πρέπει να υπερβαίνει το 50% όπου οι αντιστάσεις αρχίζουν να αυξάνονται αισθητά π.χ. τριπλασιάζονται όταν η στένωση αυξάνει από 80 σε 90% (Masseri, 1988). Ήδη από το 1974 οι Gould και Lipscomb είχαν δημοσιεύσει στο Am J Cardiol ότι σε σκύλους η στεφανιαία ροή κατά την ηρεμία δεν παρουσίαζε μείωση παρά μόνο όταν η στένωση στο στεφανιαίο αγγείο ξεπερνούσε το 90%. Αντίθετα κατά την καταπόνηση ή την άσκηση η μέγιστη στεφανιαία ροή εμφάνιζε μείωση σε στενώσεις που ξεπερνούσαν το 50%. Τα παραπάνω πειραματικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και αργότερα όταν σύμφωνα με τις μελέτες για να παρατηρηθεί μείωση της αιματικής ροής σε ηρεμία πρέπει η στένωση να φθάνει το 85% (Klacker, 1983). Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι υπάρχει μια πολύπλοκη σχέση μεταξύ της στένωσης που προκαλεί η αθηρωματική πλάκα, της θρόμβωσης από συγκόλλησης αιμοπεταλίων και του αγγειόσπασμου για την εκδήλωση ισχαιμίας (Bristow και συν, 1991 – Castelli, 1998). Μελέτες σε μεταμοσχευμένους δέκτες έχουν δείξει ότι οι ανθρώπινες αθηροσκληρωτικές αρτηρίες είναι περισσότερο ευαίσθητες σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες παρά οι φυσιολογικές (Ginsburg και συν, 1984). Έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια καθετηριασμών ότι η έγχυση ακετυλοχολίνης στα φυσιολογικά αγγεία προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ σε αθηροσκληρωτικό τμήμα του αγγείου αγγειοσύσπασση η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη (Yasue και συν, 1990). Το φαινόμενο αυτό έχει άμεση σχέση με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που παρατηρείται στα αγγεία με αθηρωματική νόσο. (Yeung και συν, 1992).

**Μετατροπή μιας χρόνιας βλάβης σε οξεία ενεργό:** Η μετατροπή μιας χρόνιας βλάβης σε οξεία ενεργό συνήθως σχετίζεται με κάποια ρήξη στην ενδοαυλική επιφάνεια της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Ο πιο πιθανός μηχανισμός των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων είναι αιμορραγία και ρήξη της πλάκας, ακολούθως σχηματισμός ενδαγγειακού θρόμβου και μεταβολές στον αγγειοκινητικό τόνο του αγγείου. Αυτές οι μεταβολές ποικίλουν από μικρές αγγειοκινητικές αλλαγές έως πλήρη σπασμό του αγγείου έτσι ώστε να προκαλείται απόφραξη. Διαταραχές στην ενδοθηλιακή λειτουργία του αγγείου συχνά προδιαθέτουν στα παραπάνω (Falk, 1999).

## ΚΙΡΚΑΔΙΟΙ ΡΥΘΜΟΙ ΚΑΙ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Οι κirkάδιοι ρυθμοί είναι κυκλικές αποκλίσεις που συμβαίνουν με επαναλαμβανόμενα πρότυπα κατά τη διάρκεια του 24-ώρου.

Είναι γνωστό ότι διάφορα φαινόμενα και βιολογικές λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό, κάποια από τα οποία σχετίζονται και με τη στεφανιαία νόσο, παρουσιάζουν κirkάδια περιοδικότητα. Για παράδειγμα, η καρδιακή συχνότητα, η συστολική και η διαστολική πίεση, φθάνουν σε μία μέγιστη τιμή τις πρωινές ώρες (Millar-Groig και συν, 1978). Οι κατεχολαμίνες του πλάσματος και η συμπαθητική δραστηριότητα, είναι αυξημένες τις πρώτες πρωινές ώρες μετά την έγερση (Turton και Deegan, 1974). Επίσης το πρωί αυξάνεται η κορτιζόλη του πλάσματος, η συγκολλητικότητα των αιμοπεταλλίων, ο αιματοκρίτης και η γλοιότητα του αίματος (Tofler και συν, 1986 - Brezinski και συν, 1987), ενώ φαίνεται ότι μειώνεται η ινωδολυτική δραστηριότητα, κυρίως εξαιτίας διακυμάνσεων στη δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.

Τα παραπάνω φυσιολογικά φαινόμενα, μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις στην παθοφυσιολογία και στην εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Έτσι, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, τις πρωινές ώρες και της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας, μπορεί να συμβάλουν στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, αυξάνοντας την διατμητική τάση. Σε ζώα και σε ανθρώπους έχει καταδειχθεί ότι ο αγγειακός τόνος το πρωί με την έγερση και την έναρξη των δραστηριοτήτων είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Σε αυτό συμβάλει η μεγάλη αύξηση των κατεχολαμινών το πρωί, καθώς και η ενεργοποίηση των α-αδρενεργικών υποδοχέων που αυξάνουν τον τόνο των στεφανιαίων και περιφερικών αγγείων με ακόλουθη αύξηση του ισχαιμικού φορτίου. Ο αυξημένος τόνος σημαίνει ακόμα μεγαλύτερη μείωση της αιματικής ροής διαμέσου μιας δεδομένης στενωτικής βλάβης (Fujita και συν, 1987).

Τα τελευταία 15 χρόνια σε ένα μεγάλο αριθμό καρδιαγγειακών νόσων, όπως αρρυθμίες, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σθηθαγγικά επεισόδια, αιφνίδιο θάνατο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έχει παρατηρηθεί η ύπαρξη κirkάδιας περιοδικότητας, με αύξηση αυτών, ιδιαίτερα τις πρωινές ώρες (Muller και συν, 1985). Οι Parker και συν ανέφεραν ότι όσον αφορά τα



ισχαιμικά επεισόδια κυρίως ευθύνεται η αυξημένη δραστηριότητα των πρωινών ωρών, αφού υποστήριξαν ότι καθυστερώντας την ώρα της έγερσης, καθυστερεί και η κορυφή της καμπύλης κατανομής των ΙΕ. Επίσης η λήψη καφέ ή τσιγάρου το πρωί, μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τα παραπάνω.

**Μυοκαρδιακή ισχαιμία:** Η συμπτωματική ή ασυμπτωματική ισχαιμία μυοκαρδίου, που ανιχνεύεται με την ανάλυση της συνεχούς ΗΚΓ-φικής καταγραφής φαίνεται να έχει μεγάλη σχέση με την ημερήσια κατανομή του εμφράγματος και του αιφνίδιου θανάτου. Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι εμφανίζεται συχνότερα τις πρωινές ώρες σε σχέση με τις υπόλοιπες ώρες του 24-ώρου. Φαίνεται ότι έχει παρόμοια κινκάρδια κατανομή: α) με τους παράγοντες που καθορίζουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο (ΑΠ, καρδιακή συχνότητα), β) την δραστηριότητα του ΣΜ, τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο πλάσμα και την δράση της ρενίνης, γ) των μεσολαβητών του αγγειακού τόνου. Την τελευταία δεκαετία ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει ασχοληθεί με την κατανομή των ισχαιμικών επεισοδίων την ημέρα και τη νύχτα σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη.

Η κινκάρδια κατανομή των ΙΕ, δείχνει να ακολουθεί παράλληλη κατανομή με αυτή της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας καθώς και της δραστηριότητας του συμπαθητικού, όλα εκ των οποίων παρουσιάζουν σημαντική αύξηση το πρωί. Οι Marchant και συν που μελέτησαν τα ΙΕ σε ασθενείς με θετική δοκιμασία κοπώσεως και σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, έδειξαν ότι αυτά ακολουθούσαν το πηλίκο LF/HF και τις μεταβολές του τόνου του αυτόνομου. Στους μετεμφραγματικούς, η κινκάρδια μεταβολή των ΙΕ εμφανίζει μια άμβλυνση, παρόμοια με αυτή που παρουσιάζουν τα δύο σκέλη του αυτόνομου σε αυτούς τους ασθενείς. Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο τις πρωινές ώρες για κάποιο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή ισχαιμικό επεισόδιο. Οι Fox και Mulcahy εξέτασαν 150 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και βρήκαν ότι τα περισσότερα ΙΕ συνέβαιναν τις πρωινές ώρες (μεταξύ 7:30-13:30), αλλά υπήρχε και μια δεύτερη αιχμή τις απογευματινές ώρες, ενώ το 75% των ΙΕ που βρήκαν ήταν σιωπηλά. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μεταξύ 6:00-12:00 ο κίνδυνος για ισχαιμία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, είναι δύο έως τρεις φορές

μεγαλύτερος σε σχέση με τις υπόλοιπες ώρες του 24-ώρου. Υπάρχουν εργασίες που δείχνουν ότι το 40% των ισχαιμικών επεισοδίων συμβαίνει αυτές ακριβώς τις ώρες που αναφέραμε. Επίσης παρατηρήθηκε ότι τα ΙΕ που συμβαίνουν το πρωί είναι πιο σοβαρά και διαρκούν περισσότερο από τα υπόλοιπα. Βέβαια, υπάρχουν άλλες μελέτες που αναφέρουν ότι αν και πάνω από τα διπλάσια ΙΕ συμβαίνουν τις πρωινές ώρες, εντούτοις αυτά δεν διαφέρουν σημαντικά από τα υπόλοιπα όσον αφορά τη συνολική διάρκεια, την καρδιακή συχνότητα και το μέγεθος της πτώσης του ST. Όσον αφορά τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό έχει ξεκαθαρισθεί ότι για αυτό ευθύνεται λιγότερο η ώρα της ημέρας και περισσότερο το γεγονός ότι το πρωί συνδυάζεται με την έγερση και την έναρξη διαφόρων δραστηριοτήτων που εξαναγκάζουν το μυοκάρδιο να έχει αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο. Ωστόσο τις πρωινές ώρες ο ουδός της ισχαιμίας είναι χαμηλότερος εξαιτίας του αυξημένου αγγειακού τόνου.

Συμπερασματικά υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που αλληλεπιδρά με αιμοδυναμικούς παράγοντες και ενέχονται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ισχαιμίας. Αυτοί περιλαμβάνουν εκτός από την ώρα της ημέρας, τον ύπνο ή την εγρήγορση, αλλαγές στην θέση του σώματος, σωματική ή πνευματική εργασία, συναισθηματική κατάσταση, κάπνισμα, ύπνος REM.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ**

### **Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ**

Έχει διαπιστωθεί ότι ένα μεγάλο μέρος της ισχαιμικής νόσου εκδηλώνεται ασυμπτωματικά. Έτσι για την προσέγγιση αυτών των ασθενών χρησιμοποιείται ένας αριθμός αναίμακτων τεχνικών, όπως η δοκιμασία κοπώσεως, απλή ή με τη χρήση ραδιοϊσοτόπων καθώς και η συνεχής 24-ωρη ΗΚΓ-φική καταγραφή.

Από παλαιότερα η συνεχής ΗΚΓ-φική καταγραφή είχε χρησιμοποιηθεί σε μελέτες για την ανίχνευση μυοκαρδιακής ισχαιμίας (Deanfield και συν, 1983 – Schang και συν, 1977). Η μελέτη APSIS έδειξε ότι η δοκιμασία κόπωσης και η 24-ωρη συνεχής ΗΚΓ-φική καταγραφή παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση των ασθενών με σημαντική ισχαιμία κατά την άσκηση. Οι Coy και συν μελέτησαν ασυμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο. Η 24-ωρη συνεχής ΗΚΓ-φική καταγραφή ανέδειξε πολλαπλά επεισόδια με σημαντική κατάσπαση του ST κατά τη διάρκεια της καθημερινής δραστηριότητας και μάλιστα, σε καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από αυτή που προκαλούνταν ισχαιμία στη δοκιμασία κοπώσεως. Άλλωστε, η ύπαρξη ισχαιμικών επεισοδίων (ΙΕ) στο Holter δεν συσχετίζεται απόλυτα με τους ισχαιμικούς δείκτες της δοκιμασίας κοπώσεως σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο (Benhorin και συν, 1991).

Στη μελέτη ROCKET (Regionally Organised Cardiac Key European Trial) εξετάστηκε η διαγνωστική αξία της 48-ωρης ΗΚΓ-φικής καταγραφής σε στεφανιαίους ασθενείς. Σ' αυτή τη μελέτη σε ποσοστό 11% καταγράφηκαν σιωπηλά ΙΕ στη διάρκεια του πρώτου 48-ώρου της εγγραφής, ενώ επιπρόσθετα σε 5% των ασθενών καταγράφηκαν ανάλογα ΙΕ το δεύτερο 48-ωρο.

Η αναλογία των ασθενών με σταθερή στηθάγχη που παρουσιάζουν ΙΕ στο Holter, κυμαίνεται από <25% έως >80% (Cecchi και συν, 1983). Οι Selwyn και συν, έδειξαν ότι μεταξύ 100 φαινομενικά υγιών ατόμων μόνο 2 είχαν επεισόδια με πτώση του ST στο Holter ενώ από 30 ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο βρήκαν 1934 ΙΕ σε 446 24-ωρα συνεχούς ΗΚΓ-φικής καταγραφής κατά τη διάρκεια 18 μηνών. Από αυτά το 76% ήταν σιωπηλά ενώ μόνο στο 23% όλων των ΙΕ προηγούνταν αύξηση της καρδιακής συχνότητας πάνω από 10 σφύξεις ανά λεπτό.

Όλες οι παραπάνω αλλά και πλήθος άλλων μελετών έχουν αποδείξει πλέον την αξία της συνεχούς φορητής ΗΚΓ-φικής καταγραφής για την εκτίμηση όχι μόνο των σιωπηλών ΙΕ αλλά και του συνολικού ισχαιμικού φορτίου (Rocco και συν, 1988 – Gunther και συν, 1988 – Krittayaphong και συν, 1996). Με αυτή τη μέθοδο ΙΕ ορίζεται το επεισόδιο που παρουσιάζει κατάσπαση του ST τουλάχιστον 1mm (0,1 mV), διαρκεί τουλάχιστον 1min και απέχει από το προηγούμενο τουλάχιστον 1min (κανόνας 1x1x1).

Οι παραπάνω μεταβολές είναι ενδεικτικές για ισχαιμία σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο και συμβαίνουν σπάνια σε νέα υγιή άτομα ή σε ηλικιωμένα με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Κατά συνέπεια, όταν εξετάζουμε πληθυσμό με χαμηλή πιθανότητα για στεφανιαία νόσο η κλινική σημασία των μεταβολών του ST είναι μειωμένη. Οι Vaage-Nilsen και συν σε 63 υγιή άτομα βρήκαν επεισόδια με κατάσπαση του ST σε ποσοστό 11% τα οποία δεν σχετίζονταν με αρνητική έκβαση στην πρόγνωση για τα επόμενα 3-5 χρόνια. Οι Hedblad και συν μελέτησαν 394 άτομα που είχαν τουλάχιστον 1 επεισόδιο με κατάσπαση του ST στο Holter. Μετά από παρακολούθηση 43 μηνών οι ασθενείς που δεν είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου είχαν σχετικό κίνδυνο για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου 4,4 σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν επεισόδια με κατάσπαση του ST. Αντίθετα, οι ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο και επεισόδια κατάσπασης του ST είχαν σχετικό κίνδυνο για οξύ έμφραγμα 16,0.

Η συνεχής φορητή ΗΚΓ-φική καταγραφή έχει - όπως προαναφέρθηκε - χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης ασθενών με στεφανιαία νόσο ενώ φαίνεται ότι η σιωπηλή ισχαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα ή αιφνίδιο θάνατο (Gottlieb και συν, 1986).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΩΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Οι μηχανισμοί οι οποίοι συμμετέχουν και πυροδοτούν τη γένεση των ΙΕ, συχνά περιλαμβάνουν την αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο εξαιτίας αύξησης της καρδιακής συχνότητας. Σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας (>10 σφύξεις ανά λεπτό), προηγείται των περισσότερων (έως 90%) ΙΕ που καταγράφονται σε φορητή συνεχή ΗΚΓ-φική 24-ωρη καταγραφή, σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων.

Πρέπει να σημειώσουμε ότι δεν υπάρχουν καθολικά κριτήρια που να καθορίζουν πότε ένα ΙΕ συνοδεύεται από αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Έτσι άλλοι ερευνητές λαμβάνουν υπ' όψιν την καρδιακή συχνότητα 2-3 λεπτά πριν την έναρξη της κατάσπασης του ST διαστήματος συγκριτικά με αυτή της έναρξης του ΙΕ ενώ άλλοι συγκρίνουν την καρδιακή συχνότητα της αρχής του ΙΕ με αυτήν 15 λεπτά πριν ή ακόμα και με τη μέση καρδιακή συχνότητα της προηγούμενης ώρας.

Ωστόσο σ' ένα ποσοστό ΙΕ η καρδιακή συχνότητα δεν αυξάνει σημαντικά, ενώ η καρδιακή συχνότητα κατά την οποία εμφανίζεται ισχαιμία είναι πολύ χαμηλότερη από αυτήν κατά την έναρξη της ισχαιμίας στη δοκιμασία κοπώσεως, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στο μηχανισμό παθογένειας τους, συμμετέχει μείωση της στεφανιαίας παροχής παρά αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών.

Οι Mulcahy και συν ανέφεραν ότι η πλειονότητα των ΙΕ (80%), είχε αύξηση της καρδιακής συχνότητας πάνω από 5 σφ./λεπτό, 5 λεπτά πριν την έναρξη του ΙΕ. Οι Panza και συν βρήκαν ότι η μεγαλύτερη αύξηση της καρδιακής συχνότητας συνέβαινε 5 λεπτά πριν το ΙΕ και ότι η διάρκεια της αύξησης ήταν ανάλογη με τη διάρκεια του ΙΕ. Οι ίδιοι ερευνητές

βρήκαν ότι α) 10% των ΙΕ δεν συνοδεύονταν από αύξηση της καρδιακής συχνότητας, β) 15% των ΙΕ σχετιζόνταν με αύξηση της καρδιακής συχνότητας σημαντικά χαμηλότερης από 10 σφύξεις ανά λεπτό, γ) δεν παρατηρήθηκε κατάσπαση του ST στο 20% των περιπτώσεων όπου η καρδιακή συχνότητα ήταν ίδια με αυτή του ισχαιμικού ουδού στη δοκιμασία κοπώσεως και δ) η καρδιακή συχνότητα κατά την έναρξη του ΙΕ δείχνει μεγάλο εύρος τιμών.

Οι Andrews και συν βρήκαν ότι το 81% των ΙΕ σχετιζόνταν με αύξηση της καρδιακής συχνότητας πάνω από 5 σφ./λεπτό. Αυτά τα χώρισαν σε τρεις κατηγορίες. Στην πρώτη που περιελάμβανε την πλειοψηφία των ΙΕ ανήκαν εκείνα στα οποία η καρδιακή συχνότητα αύξανε αμέσως πριν την έναρξη του ΙΕ (τύπος I), στη δεύτερη (τύπος II) εκείνα στα οποία η ισχαιμία συνέβαινε 10 λεπτά μετά την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και αφού η συχνότητα είχε φθάσει στα προηγούμενα επίπεδα ενώ στη τρίτη (τύπος III) τα ΙΕ δεν σχετιζόνταν με αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν ότι στο 83% των ΙΕ υπήρχε αύξηση της καρδιακής συχνότητας η οποία ήταν ανάλογη με την πιθανότητα να εμφανισθεί ισχαιμία. Έτσι υπήρχε πιθανότητα 4% να παρουσιασθούν ισχαιμικές αλλαγές μετά από αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 5-9 σφ/λεπτό, ενώ η πιθανότητα αυξανόταν στο 60% όταν η αύξηση της καρδιακής συχνότητας ήταν πάνω από 20 σφ/λεπτό. Ωστόσο οι Deanfield και συν περιέγραψαν ότι μόνο το 28% των ΙΕ προηγείται από αύξηση της καρδιακής συχνότητας πάνω από 10 σφ./λεπτό, οι Chierchia και συν το 41% ενώ οι Campbell και συν το 65%. Οι McLenachan και συν έδειξαν ότι όχι μόνο προηγείται αύξηση της καρδιακής συχνότητας στα περισσότερα ΙΕ αλλά αυτή συμβαίνει 5 με 30 min πριν το ΙΕ. Οι ίδιοι μελέτησαν την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στη συμπεριφορά των ΙΕ και είδαν ότι η προπρανολόλη μειώνει τα ΙΕ που συμβαίνουν σε υψηλότερες από τη μέση καρδιακή συχνότητα κατά την έναρξη του ΙΕ, ενώ τα νιτρώδη σε χαμηλότερες.

Οι Tzivoni και συν - προσπαθώντας να μελετήσουν το μηχανισμό των ΙΕ στην καθημερινή δραστηριότητα σε 210 ασθενείς - είδαν ότι ισχαιμικές μεταβολές συνέβαιναν σε μία μέση καρδιακή συχνότητα 94 σφ/λεπτό, αρκετά χαμηλότερη απ' αυτή της έναρξης της ισχαιμίας στη δοκιμασία κοπώσεως, η οποία ήταν 109 σφ/λεπτό.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδεικνύουν την σημασία των μεταβολών του αγγειακού τόνου στη παθογένεση των ΙΕ, οι οποίες σχετίζονται κατά κανόνα με μεταβολές του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Αυτές οι αλλαγές στη στεφανιαία ροή δρουν είτε αυξάνοντας τις μυοκαρδιακές ανάγκες είτε προκαλούν ισχαιμία χωρίς να αυξάνουν τις ανάγκες του καρδιακού μυ σε οξυγόνο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

### ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η σχέση της νεύρωσης της καρδιάς με την ισχαιμία μυοκαρδίου είχε αναφερθεί ήδη από το 1798 από τον E. Holm. Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση της κεντρικής και περιφερικής νεύρωσης της καρδιάς, στην παθοφυσιολογία νόσων του καρδιαγγειακού.

**Νευροανατομία της καρδιάς:** Το μυοκάρδιο βρίσκεται υπό τη συνεχή επίδραση των δύο σκελών του ΑΝΣ, του συμπαθητικού (ΣΜ) και του παρασυμπαθητικού (ΠΣΜ). Οι κεντρομόλοι νευρώνες με τις αισθητικές απολήξεις στην καρδιά εντοπίζονται στα οζώδη και νωτιαία αλλά και σε ενδοθωρακικά εξοκαρδιακά γάγγλια. Ο Langley αναγνώρισε και τη σημασία των σπλαχνικών κεντρομόλων νευρώνων στη καρδιά. Τα δύο σκέλη του ΑΝΣ δρουν με αλληλοεξαρτώμενο τρόπο. Όταν ενισχύεται το ένα, καταστέλλεται το άλλο, εξισορροπώντας έτσι μεταξύ τους. Τα τελευταία χρόνια, όμως, η θεωρία αυτή αναθεωρείται, αφού υπάρχουν ενδείξεις ότι και τα δύο σκέλη μπορεί να ενισχύονται ή να καταστέλλονται ταυτόχρονα. Επίσης, ένας περιορισμένος αριθμός καρδιακών νευρικών κυκλωμάτων, δέχεται ερεθίσματα και από τα δύο σκέλη του ΑΝΣ. Κατά κανόνα, οι μεταγαγγλιακές νευρικές ίνες κάθε σκέλους ελέγχουν λειτουργικά διαφορετικές περιοχές της καρδιάς. Μεχανοϋποδοχείς και χημειοϋποδοχείς βρίσκονται στους κόλπους, τις κοιλίες, τα μεγάλα αγγεία και το περικάρδιο (Armour, 1990).

Τα μυοκαρδιακά κύτταρα και τα στεφανιαία αγγεία νευρώνονται από απαγωγές μεταγαγγλιακές νευρικές ίνες του ΣΜ και του ΠΣΜ. Προσαγωγές ίνες C και Ad του ΣΜ ξεκινούν από τα νωτιαία γάγγλια στο επίπεδο A8-T5, πορεύονται με τα συμπαθητικά καρδιακά νεύρα και καταλήγουν στις οπίσθιες ρίζες του νωτιαίου μυελού. Οι συμπαθητικές προγαγγλιονικές ίνες που αφορούν την καρδιά, μεταφέρονται στους ΣΜς μεταγαγγλιακούς νευρώνες των ενδοθωρακικών γαγγλίων, μέσω των δεξιών και αριστερών κρανιοθωρακικών



νωτιαίων νεύρων. Οι προσαγωγές ίνες του ΠΣΜ στα θηλαστικά, εκπορεύονται από το ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού, φέρονται δια των πνευμονογαστρικών νεύρων, δημιουργώντας το άνω και κάτω καρδιακό νεύρο. Εντοπίζονται κυρίως στο μεικτό πυρήνα του νωτιαίου μυελού, ενώ λιγότερες υπάρχουν στο νωτιαίο κινητικό πυρήνα και στην περιοχή μεταξύ των δύο. Οι παρασυμπαθητικοί μεταγαγγλιακοί νευρώνες όταν ενεργοποιούνται μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, την ταχύτητα κολποκοιλιακής αγωγής, καθώς και τη συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας.

Οι νευρώνες των θωρακικών γαγγλίων επικοινωνούν ο ένας με τον άλλο και δέχονται ερεθίσματα όχι μόνο από την καρδιά αλλά και από τα μεγάλα αγγεία και τους πνεύμονες. Ένας μεγάλος αριθμός χημικών ουσιών φαίνεται ότι παίζει ρόλο στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νευρικών κυκλωμάτων, όπως α και β αδρενεργικοί αγωνιστές, ακετυλοχολίνη, μουσκαρινικοί αγωνιστές, NO, πουρινεργικοί αγωνιστές, διάφορα πεπτίδια και αμινοξέα κ.λ.π.

Τα νευρικά κύτταρα του ANΣ ταξινομούνται σύμφωνα με το είδος των νευροδιαβιβαστών που απελευθερώνουν στις τελικές νευρικές απολήξεις τους. Ένας μεγάλος αριθμός περιφερικών νευρώνων, συνθέτουν και απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη. Αυτές λέγονται χολινεργικές νευρικές ίνες διότι δρουν μέσω απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης. Η ακετυλοχολίνη είναι ο κύριος νευρομεταβιβαστής των νευρο-νευρωνικών συνάψεων του ΠΣΜ και ΣΜ ANΣ και των νευρο-εκτελεστικών συνάψεων του ΠΣΜ. Η σύνθεση της ακετυλοχολίνης είναι αποτέλεσμα της αντίδρασης μεταξύ του ακετυλοσυνένζυμου Α και της χολίνης και καταβολίζεται από την ακετυλχολινεστεράση προς χολίνη και οξικό οξύ. Αντίθετα οι περισσότεροι μετασυναπτικοί συμπαθητικοί νευρώνες απελευθερώνουν νοραδρεναλίνη και λέγονται αδρενεργικοί.

Ωστόσο είναι γνωστό ότι η δράση της ακετυλοχολίνης ενισχύεται από την παρουσία νοραδρεναλίνης και το ανασταλτικό αποτέλεσμα της τελευταίας επικρατεί της αδρενεργικής ενεργοποίησης του μυοκαρδίου. Έχει βρεθεί ότι η έγχυση ακετυλοχολίνης μέσα σ' ένα στεφανιαίο αγγείο προκαλεί ήπια αρνητική ινότροπο δράση. Όταν όμως, η ίδια δόση χορηγηθεί κατά τη διάρκεια αυξημένης δραστηριότητας του ΣΜ, το αρνητικό ινότροπο

αποτέλεσμα είναι πολύ μεγαλύτερο. Οι Burn και Rand (1965), πρότειναν ότι υπάρχει χολινεργική παρέμβαση στην απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τους μεταγαγγλιακούς ΣΜς νευρώνες. Έτσι η ακετυλοχολίνη σε χαμηλές συγκεντρώσεις επιτείνει την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, ενώ σε υψηλότερες την εμποδίζει.

Ο Ahlquist (Am J Physiol 1948), πρώτος περιέγραψε ότι οι νευροχυμικοί παράγοντες ασκούν τη δράση τους στο καρδιαγγειακό μέσω των  $\alpha$ - και  $\beta$ -υποδοχέων. Οι  $\alpha$ 1-υποδοχείς είναι κυρίως μετασυναπτικοί, βρίσκονται σε πολύ μικρή πυκνότητα στο ανθρώπινο μυοκάρδιο και η δράση τους στο ινότροπο αποτέλεσμα είναι ελάχιστη. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς του ΣΜ που ευθύνονται κυρίως για το θετικό ινότροπο και χρονότροπο αποτέλεσμα είναι οι  $\beta$ -υποδοχείς. Αυτοί διακρίνονται στους  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 και  $\beta$ 3. Στο ανθρώπινο κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο οι  $\beta$ 2-υποδοχείς βρίσκονται σε μία αναλογία 20-50% σε σχέση με τους  $\beta$ 1. Τα στεφανιαία αγγεία έχουν πλούσια νεύρωση από το ΣΜ και το ΠΣΜ των οποίων η ενεργοποίηση έχει μεγάλη σημασία για τον στεφανιαίο αγγειοκινητικό τόνο. Η νορεπινεφρίνη συνδέεται με τους αγγειακούς αδρενεργικούς υποδοχείς και ιδιαίτερα με τους  $\alpha$ 1- και  $\alpha$ 2- και λιγότερο με τους  $\beta$ 1-υποδοχείς με αγγειοσυσπαστικό αποτέλεσμα. Αντίθετα η ενεργοποίηση του ΣΜ μέσω των  $\beta$ 2-υποδοχέων στα αγγεία προκαλεί αγγειοδιαστολή. Η ενδοφλέβια χορήγηση νορεπινεφρίνης προκαλεί αρχικά μια μικρή πτώση και ακολούθως μια σημαντική αύξηση των στεφανιαίων αγγειακών αντιστάσεων που συνοδεύεται και από μείωση του  $pO_2$  στο στεφανιαίο κόλπο. Η μακροχρόνια έκθεση των αδρενεργικών υποδοχέων σε μεγάλες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια), οδηγεί σε απευαισθητοποίηση αυτών και μείωση της έκφρασής τους στην επιφάνεια των κυττάρων (down regulation).

Η χολινεργική ενεργοποίηση στα φυσιολογικά στεφανιαία προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω των μουσκαρινικών υποδοχέων του ενδοθηλίου και αγγειοσύσπαση μέσω της απευθείας ενεργοποίησης των μουσκαρινικών υποδοχέων των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Η ενεργοποίηση του ΠΣΜ στα μικρά αγγεία προκαλεί αγγειοδιαστολή, στα μεγάλα όμως το συνολικό αποτέλεσμα της δράσης του δεν είναι ξεκαθαρισμένο.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο στεφανιαίος αγγειοκινητικός τόνος βρίσκεται κάτω από τη συνεχή επίδραση πολλών παραγόντων, οι οποίοι περιλαμβάνουν αυτούς που ελέγχουν τα

κανάλια καλίου και ασβεστίου, μυογενείς και μεταβολικούς μηχανισμούς, παράγοντες που εξαρτώνται από το ενδοθήλιο, από τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και από νευρογενείς μηχανισμούς. Οι νευρογενείς επιδράσεις δεν είναι μόνο του ANΣ αλλά και μια σειρά μη-αδρενεργικών και μη-χολινεργικών ουσιών.

**Αλληλεπίδραση ισχαιμίας μυοκαρδίου και ANΣ:** Οι ενδογενείς νευρώνες της καρδιάς επηρεάζονται από την ισχαιμία άμεσα και έμμεσα. Η αλληλεπίδραση είναι αμφίδρομη, αφού η ενεργοποίηση του αδρενεργικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία σε στεφανιαία νόσο, όμως αντίστοιχα η ισχαιμία προκαλεί νευροορμονικές μεταβολές και ιδιαίτερα ενεργοποίηση του ΣΜ με επακόλουθη αύξηση της απελευθέρωσης της νορεπινεφρίνης, αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων κατεχολαμινών και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (Lameris και συν, 2000). Παρ' όλα αυτά με την πρόοδο της ισχαιμίας τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης στο ίδιο το μυοκάρδιο μειώνονται καθώς η αδενοσίνη (προϊόν διάσπασης του ATP), αλλά και η ενεργοποίηση  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ - υποδοχέων καθώς και υποδοχέων ισταμίνης-3, ντοπαμίνης-DA2 και μουςκαρινικών μειώνουν την εξωκύτωση της νοραδρεναλίνης.

Το ΣΜ επηρεάζει τον αγγειοκινητικό τόνο των στεφανιαίων αγγείων παρουσία δυσλειτουργούντος στεφανιαίου ενδοθηλίου και αυτό έχει σαν συνέπεια μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα ή και αγγειοσύσπαση κάτω από την επίδραση παραγόντων που φυσιολογικά προκαλούν αγγειοδιαστολή όπως άσκηση, έκθεση σε ψύχος κ.λ.π. Επίσης αυξάνει το μεταφόρτιο και τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο εξαιτίας της αύξησης της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης, του διατοιχωματικού στρες και συσπαστικότητας, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο όπου η ενεργοποίηση του ΣΜ προκαλεί μεγαλύτερη ισχαιμία και η ισχαιμία μεγαλύτερη ενεργοποίηση του ΣΜ. Στη στεφανιαία νόσο και ιδιαίτερα στον μετεμφραγματικό ασθενή, η αδρενεργική ενεργοποίηση συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας με την εκδήλωση δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας. Στα στεφανιαία αγγεία με αθηρωματική νόσο, η ενεργοποίηση του ΣΜ μέσω άσκησης ή ψυχρού ερεθίσματος προκαλεί αγγειοσύσπαση και μειώνει τη διάμετρο του αγγείου στη περιοχή της στενωτικής βλάβης. Αντίθετα στα φυσιολογικά στεφανιαία τα ίδια

ερεθίσματα προκαλούν αγγειοδιαστολή. Η συνύπαρξη αυξημένων αναγκών σε οξυγόνο σε συνδυασμό με την παθολογική αγγειοσύσπαση οδηγούν σε ισχαιμία.

Επιπλέον η ενεργοποίηση του ΣΜ μπορεί να προκαλέσει μηχανική βλάβη του στεφανιαίου ενδοθηλίου σαν αποτέλεσμα της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και της αυξημένης ταχύτητας της στεφανιαίας ροής.

Ισχαιμία μυοκαρδίου 5-10 λεπτών μεταβάλλει την λειτουργία των καρδιακών κυττάρων, λόγω υποξίας, συμπεριλαμβανομένης και αυτής των β-υποδοχέων. Επίσης μειώνει την ικανότητα των ενδογενών νευρώνων να ανταποκρίνονται σε αισθητικά ερεθίσματα λόγω απελευθέρωσης αδενοσίνης, ελεύθερων ριζών οξυγόνου και διαφόρων πεπτιδίων. Παράλληλα ένας μεγάλος αριθμός αισθητικών νευρώνων του οζώδους και των νωτιαίων γαγγλίων ευαισθητοποιούνται με την ισχαιμία. Έχει προταθεί ότι η στηθάγχη εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ενεργοποίηση του υποδοχέα P1 των πουρινών. Επίσης η ουσία P και η βραδυκίνη παίζουν συνεργιστικό ρόλο στα παραπάνω φαινόμενα. Διάφορα καρδιαγγειακά αντανακλαστικά μπορεί να συμβούν με την έκθεση των κοιλιακών νευρώνων στην ισχαιμία. Αντανακλαστική ενεργοποίηση των παρασυμπαθητικών και συμπαθητικών απαγωγών νευρώνων μπορεί να συμβούν ταυτόχρονα, ενώ φαίνεται ότι στην ισχαιμία ενεργοποιούνται οι απαγωγοί νευρώνες του ΣΜ στη μη ισχαιμούσα περιοχή, ενώ στην ισχαιμική ζώνη καταστέλλονται. Παράλληλα, διαταραχές στην λειτουργία των νευρώνων του ΑΝΣ, μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα δυσλειτουργία στο τόνο των στεφανιαίων αγγείων

Εξαιτίας παθολογικών νευρικών ερεθισμάτων στα ενδογενή βηματοδοτικά κύτταρα συμβαίνουν μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα. Επίσης καρδιακοί νευρώνες εμπλέκονται σε ηλεκτρικά φαινόμενα κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, κυρίως μέσω της δράσης των κατεχολαμινών, οι οποίοι ευθύνονται για τη γένεση κοιλιακών αρρυθμιών και μαρμαρυγής. Έχει αποδειχθεί ότι η ισχαιμία επιδρά στα προσαγωγά νεύρα του ΣΜ, μειώνοντας τον ουδό για κοιλιακή μαρμαρυγή, παρέχοντας έτσι ένα πιθανό μηχανισμό για αρρυθμογένεση. Οι Schwartz και συν έδειξαν ότι η ενεργοποίηση των προσαγωγών νευρώνων του ΠΣΜ μείωνε την δράση των απαγωγών συμπαθητικών νευρώνων και θεωρητικά τη πιθανότητα αρρυθμογένεσης.

Η ισχαιμία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια συστολικής ικανότητας της καρδιάς και κατά συνέπεια σε καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, συμβαίνουν μεταβολές των ιοντικών καναλιών, των υποδοχέων αδενosίνης και των β-υποδοχέων. Έχουμε μια μεγάλη αντιρροπιστική ενεργοποίηση του ΣΜ, αλλά παράλληλα μειώνονται οι β-υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια και τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο μυοκάρδιο. Υπάρχει γενική ομοφωνία ότι τα κύτταρα στο ανεπαρκούν μυοκάρδιο έχουν μειωμένη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης και μειωμένη ανταπόκριση στις κατεχολαμίνες. Σε αντίθεση το ΠΣΜ, παρ' ότι παρουσιάζει απόσυρση, διατηρεί την ικανότητά του να επιδρά στα μυοκαρδιακά κύτταρα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

### ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η καρδιακή συχνότητα δεν είναι αυστηρά ομαλή ή περιοδική παρά τα όσα μπορεί να υπονοεί ο χρησιμοποιούμενος κλινικός όρος «ομαλός φλεβοκομβικός ρυθμός». Αντιθέτως, σε υγιείς ο καρδιακός ρυθμός παρουσιάζει στιγμιαία μεταβλητότητα ακόμα και στην ηρεμία, η οποία αντιστοιχεί σε μεταβολές της χρονικής διάρκειας διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε συνθήκες φλεβοκομβικού ρυθμού και φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ των ιδιοτήτων του φλεβόκομβου και της δράσης του ΑΝΣ (φλεβοκομβική αρρυθμία).

Πολλές μελέτες μέχρι τώρα έχουν αποδείξει τη σημασία του ΑΝΣ στη παθοφυσιολογία διαφόρων νόσων του καρδιαγγειακού. Το ισοζύγιο της δράσης των δύο σκελών του ΑΝΣ δηλαδή του ΣΜ και του ΠΣΜ, μπορεί να εκτιμηθεί ποιοτικά με τη μέτρηση της φλεβοκομβικής συχνότητας σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή και αντιπροσωπεύεται με τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ). Ο όρος ΜΚΣ αναφέρεται στη μέτρηση των μεταβολών της χρονικής διάρκειας διαδοχικών καρδιακών κύκλων σε συνθήκες φλεβοκομβικού ρυθμού και αντανakλά το ισοζύγιο της δράσης του νευρογενούς τόνου του αυτόνομου και του αδρενεργικού τόνου χυμικής προέλευσης. Τα τελευταία χρόνια, η ΜΚΣ έχει γίνει αντικείμενο μελετών αφού αποτελεί αναίμακτο προγνωστικό επιβαρυντικό δείκτη σε ποικιλία καρδιολογικών συνδρόμων.

Το ενδιαφέρον στην εκτίμηση της ΜΚΣ στρέφεται στον ποσοτικό προσδιορισμό της συμμετοχής της δράσης των δύο σκελών του ΑΝΣ στην καρδιά. Ο ποσοτικός αυτός προσδιορισμός πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια της συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής, σύμφωνα με τις δυνατότητες ανάλυσης και ποσοτικής επεξεργασίας των σημάτων που λαμβάνονται από τους διαδοχικούς καρδιακούς κύκλους, μέσω της

πληροφορικής και των ηλεκτρονικών υπολογιστών. Η μέτρηση της ΜΚΣ επιτυγχάνεται με δύο μεθόδους ανάλυσης των καρδιακών κύκλων, την ανάλυση στο πεδίο του χρόνου και την ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων. Για την καταγραφή χρησιμοποιούνται κοινά καταγραφικά συστήματα Holter και κατάλληλα λογισμικά για ανάλυση.

Για την ανάλυση της ΜΚΣ απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο ρυθμός να είναι φλεβοκομβικός. Αποκλείονται άρρωστοι με κολπικό πτερυγισμό ή μαρμαρυγή, υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, κ.λ.π. Οι μετρήσεις περιλαμβάνουν μόνο τα φλεβοκομβικά διαστήματα NN, αποκλειόμενων των διαστημάτων που περιέχουν υπερκοιλιακές ή κοιλιακές έκτακτες συστολές ή των διαδοχικών καρδιακών κύκλων που διαφέρουν μεταξύ τους πάνω από 20%.

**Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου:** Πρόκειται για στατιστική ανάλυση των μεταβολών διαδοχικών της χρονικής διάρκειας των διαδοχικών φλεβοκομβικών N-N διαστημάτων ( $NN_{(i)} = t_i - t_{i-1}$ ) στο πεδίο του χρόνου ( $t_{i-1}, t_i$ ). Η ανάλυση μπορεί να γίνει με μετρήσεις μικρής ή μεγάλης χρονικής διάρκειας. Στη πρώτη περίπτωση αναλύονται φλεβοκομβικοί κύκλοι για 5 έως 30 λεπτά σε συνθήκες ελεγχόμενης συχνότητας αναπνοών (6-20 αναπνοές ανά λεπτό).

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου είναι: **α) mean NN** (σε ms): μέση τιμή όλων των φλεβοκομβικών διαστημάτων N-N, αποκλειόμενων των έκτακτων συστολών (συζευκτικού διαστήματος και αναπληρωματικής παύλας). Είναι ο απλούστερος δείκτης με τη μικρότερη προγνωστική σημασία **β) SDNN** (σε ms): σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής όλων των καρδιακών κύκλων N-N. Είναι ο δείκτης με τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε αρρώστους μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σύμφωνα με την κλασική πλέον μελέτη των Kleiger και συν. **γ) SDANN** (σε ms): σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των καρδιακών κύκλων N-N ανά 5 λεπτά. Δηλαδή, στη διάρκεια του 24-ώρου, υπολογίζεται η σταθερή απόκλιση της μέσης τιμής των διαστημάτων NN από τα 288 πεντάλεπτα. Ο δείκτης αυτός βασικά προσδιορίζει το κατά πόσον διαφέρει η μέση καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια ενός εκάστου πεντάλεπτου, από τη μέση καρδιακή συχνότητα ολόκληρου του 24-ώρου και τις διαφορές μεταξύ εγρήγορσης και ύπνου. **δ) pNN50** (σε %):

ποσοστό διαστημάτων N-N, που η διαφορά του μήκους κύκλου από το αμέσως προηγούμενο διάστημα είναι μεγαλύτερη από 50 ms. Ο δείκτης αυτός εκφράζει την επίδραση των αναπνοών στον καρδιακό ρυθμό και κατά συνέπεια τον τόνο του ΠΣΜ. Όσο μεγαλύτερος είναι, τόσο μεγαλύτερη είναι η δραστηριότητα του ΠΣΜ και το αντίστροφο. Σε υγιή άτομα θεωρείται ότι η τιμή του είναι πάνω από 15%, με  $SDNN > 100ms$ . ε)  $rMSSD$  (σε ms): πρόκειται για την τετραγωνική ρίζα της μέσης τιμής των τετραγώνων των διαφορών, των κατά συνέχεια καρδιακών κύκλων. Η τιμή αυτή εκφράζει τη δραστηριότητα του ΠΣΜ. Σύμφωνα με τους Bigger και συν σε φυσιολογικά άτομα η τιμή του ξεπερνάει τα 25 ms ενώ τιμή  $< 17ms$  εκφράζει μειωμένη ΜΚΣ.

**Ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων:** Η μέθοδος βασίζεται στο ότι ο καρδιακός ρυθμός, που αποτελείται από μια χρονοσειρά διαδοχικών γεγονότων, μπορεί να αναλυθεί σ' έναν αριθμό ημιτονοειδών καμπύλων (αρμονικών), με διάφορα πλάτη και συχνότητες, αφού υποβληθεί με μαθηματικό μετασχηματισμό σε φασματική ανάλυση. Οι Akselrod και συν περιέγραψαν ότι η δράση των σκελών του ΑΝΣ προκαλεί συνεχείς κυκλικές μεταβολές της φλεβοκομβικής συχνότητας καθ'όλη τη διάρκεια του 24-ώρου. Για τον υπολογισμό της φασματικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν: 1) η ανάλυση κατά Fourier (fast Fourier transformation, FFT) και 2) η ανάλυση με τη μέθοδο της αυτοσυσχέτισης (autocorrelation). Χρησιμοποιείται συχνότερα η πρώτη διότι είναι απλούστερη.

Το ΠΣΜ προκαλεί μεταβολές που έχουν περιοδικότητα σε υψηλές συχνότητες (HF: 0,15-0,4 Hz). Η νευρογενής αδρενεργική νεύρωση προκαλεί μεταβολές που συμβαίνουν σε χαμηλές συχνότητες (LF: 0,04-0,15 Hz). Αυτές συνδέονται κυρίως με μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και των τασεοϋποδοχέων και επηρεάζονται και από τα δύο σκέλη του ΑΝΣ. Η αδρενεργική διέγερση χυμικής προέλευσης αντιστοιχεί σε κυκλικές μεταβολές σε πολύ χαμηλές συχνότητες (VLF: 0,003-0,04 Hz). Οφείλονται στον αγγειοκινητικό τόνο των μυών, στο σύστημα θερμορύθμισης και στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επίσης υπάρχουν και οι κυκλικές μεταβολές εξαιρετικά χαμηλών συχνοτήτων (ULF:  $\leq 0,003$  Hz) των οποίων η φυσιολογική σημασία δεν έχει ξεκαθαρισθεί. Οι τιμές όλων των παραπάνω αντιστοιχούν σε  $ms^2$ .



Είναι αξιοσημείωτο ότι ο αποκλεισμός του ΠΣΜ με ατροπίνη εξαλείφει σχεδόν τις μεταβολές υψηλών συχνοτήτων (HF) ενώ μειώνει σημαντικά τις μεταβολές χαμηλών συχνοτήτων (LF). Η προσθήκη προπρανολόλης μειώνει ακόμα περισσότερο τις μεταβολές LF, χωρίς όμως να επηρεάζει περαιτέρω τις μεταβολές HF.

Η φασματική ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για καταγραφές μεγάλης αλλά και μικρής διάρκειας. Η ανάλυση μεγάλης διάρκειας αφορά την ακολουθία των R-R διαστημάτων όλου του 24-ώρου. Εδώ, η φασματική ανάλυση περιγράφει τον μέσο όρο των τιμών της ΜΚΣ. Όμως, οι δείκτες της ΜΚΣ παρέχουν πληροφορίες κυρίως για τις μεταβολές του τόνου του ΑΝΣ παρά για το επίπεδο της δραστηριότητας του ΑΝΣ. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι μέσοι όροι των μεταβολών του τόνου αποκρύπτουν λεπτομέρειες για τις πραγματικές μεταβολές του τόνου του αυτόνομου.

Τα τρία βασικά στοιχεία του φάσματος (HF, LF και VLF) δεν είναι σταθερά και ποικίλουν ανάλογα με τον τόνο του αυτόνομου κάθε χρονική στιγμή. Έτσι, μπορεί να περιγραφούν και σε καταγραφές βραχείας διάρκειας 2-5 λεπτών. Το LF και το HF μετρώνται και σε ομαλοποιημένες τιμές οι οποίες εκφράζουν τη σχετική τιμή κάθε στοιχείου σε αναλογία με τις ολικές συχνότητες (TF) μείον τις πολύ χαμηλές (VLF). Κατά αυτό το τρόπο δίνεται έμφαση στο ισοζύγιο της συμπεριφοράς των δύο σκελών του ΑΝΣ, χωρίς να επηρεάζεται από το TF. Με ανάλογο τρόπο χρησιμοποιείται και ο λόγος LF/HF ως δείκτης της ισορροπίας μεταξύ ΣΜ και ΠΣΜ ο οποίος παρέχει επιπρόσθετα στοιχεία, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με χειρισμούς που επιτείνουν τη δραστηριότητα του ΣΜ ή του ΠΣΜ.

Τα αποτελέσματα των μεθόδων των σταθερών αποκλίσεων και της δυναμικής φασματικής ανάλυσης σχετίζονται αρκετά καλά μεταξύ τους. Οι μέθοδοι των σταθερών αποκλίσεων (SD) περικλείουν την επίδραση που ασκούν στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας ταυτόχρονα το ΣΜ και το ΠΣΜ. Μειονέκτημα των μεθόδων αυτών είναι ότι δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ των πολύ διαφορετικών τύπων μεταβολής της καρδιακής συχνότητας, όπως είναι η αυξανόμενη μεταβολή και η μειούμενη μεταβολή, εφόσον εμφανίζουν την ίδια σταθερή απόκλιση, πράγμα που δεν συμβαίνει με την ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων. Επίσης το σήμα παραμορφώνεται συχνά από έκτακτες συστολές ή κινήσεις

του σώματος. Πρέπει να σημειωθεί, ιδιαίτερα όταν μελετούμε στεφανιαίους ασθενείς, ότι λόγω της ισχαιμίας είναι δυνατό αφενός να προκληθούν βλάβες των συμπαθητικών νευρικών ινών του μυοκαρδίου, αφετέρου να ενεργοποιηθούν συμπαθητικά αντανακλαστικά που μπορούν να τροποποιήσουν τις μετρήσεις της ΜΚΣ.

## Η ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η κλινική συσχέτιση της ΜΚΣ έγινε για πρώτη φορά το 1965 όταν οι Hon και Lee παρατήρησαν ότι η καταπόνηση του εμβρύου επιφέρει μεταβολές στα φλεβοκομβικά διαστήματα πριν την μεταβολή της καρδιακής συχνότητας. Έκτοτε, έχει εκδηλωθεί μεγάλο ενδιαφέρον για τη σημασία της σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Στην Καρδιολογία, η σημασία της αναγνωρίστηκε με την παρατήρηση ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, στην εργασία που δημοσιεύθηκε το 1977 από τους Wolf και συν. Από τότε πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της ΜΚΣ σχετίζεται με πολλές παθολογικές καταστάσεις του καρδιαγγειακού ή και άλλων συστημάτων (τετραπληγία, διαβητική νευροπάθεια, σε ψυχιατρικά σύνδρομα κ.λ.π.).

Σε άτομα χωρίς οργανική νόσο η συνεχής 24-ωρη ΗΚΓ-φική καταγραφή έδειξε μία πρωινή αύξηση των δεικτών του ΣΜ, η οποία μπορεί να συσχετίζεται με τα αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα που λαμβάνουν χώρα το πρωί (Furlan και συν, 1990).

Αλλά εκτός από τις αναίμακτες μεθόδους, οι διαταραχές του αυτόνομου σε ασθενείς με καρδιακή νόσο μελετήθηκαν και με την μέτρηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων όπου βρέθηκε μείωση της δράσης τους, γεγονός που υποδείκνυε ελάττωση της ευαισθησίας του ΠΣΜ (Eckberg και συν, 1971). Επιπλέον σήμερα είναι γνωστό ότι οξέα συμβάματα του καρδιαγγειακού παρατηρούνται σε ώρες αυξημένης συμπαθητικής και μειωμένης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας.

**Καρδιακή ανεπάρκεια:** Η ΜΚΣ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι μειωμένη σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας παρατηρείται

ενεργοποίηση του ΣΜ η οποία εκδηλώνεται με αύξηση της καρδιακής συχνότητας και αύξηση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών. Φαίνεται ότι η μείωση των δεικτών της ΜΚΣ, συσχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου, ενώ στα τελικά στάδια μειώνεται σημαντικά και το LF παρόλη την ενεργοποίηση του ΣΜ. Οι Nolan και συν έδειξαν ότι χαμηλές τιμές του SDNN προδιαθέτουν σε θάνατο κυρίως λόγω της εξέλιξης της νόσου και όχι λόγω αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Bonaduce και συν δημοσίευσαν μια μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρώντας ότι ενώ είχαν χαμηλές τιμές στους δείκτες της ΜΚΣ (HF,LF,TF), η μείωση του HF συνέβαινε νωρίς και η σημασία του για την εξέλιξη της νόσου ήταν περιορισμένη. Από την άλλη πλευρά το TF και HF μειώνονταν αργότερα. Στα τελικά στάδια το LF ήταν σχεδόν απόν. Ο λόγος LF/HF ήταν πολύ ισχυρός προγνωστικός δείκτης κατά τους μελετητές. Επίσης, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η μακροχρόνια χορήγηση δακτυλίτιδας και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου αποκαθιστούν σε κάποιο βαθμό την ισορροπία μεταξύ των δύο σκελών του αυτόνομου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

**Υπέρταση:** Σε ασθενείς με υπέρταση παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα του ΣΜ. Σε σύγκριση με νορμοτασικούς το σκέλος του LF είναι αυξημένο ενώ του HF μειωμένο.

**Μεταμόσχευση καρδιάς:** Η ΜΚΣ σε αυτούς τους ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση είναι πολύ μειωμένη. Η επανεμφάνιση διακριτών φασματικών στοιχείων στην ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων φαίνεται να σχετίζεται με την επανανεύρωση της καρδιάς.

**Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος:** Η τιμή φασματικής ισχύος στο πεδίο των συχνοτήτων αποτελεί προγνωστικό δείκτη για αρρυθμολογικό θάνατο (Bigger και συν, 1992). Μελέτες σε ζώα έδειξαν, ότι διαταραχές του ΑΝΣ μπορεί να οδηγήσουν σε δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες, ενώ σε ασθενείς που έφεραν Holter συνεχή ΗΚΓ-φική καταγραφή παρατηρήθηκε διαταραχή της ΜΚΣ και κατ' επέκταση του αυτόνομου πριν την έναρξη κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή κοιλιακή ταχυκαρδία παρατηρήθηκε ότι η έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα αυξανόταν σε περιόδους μειωμένων μεταβολών LF και HF ενώ ήταν μειωμένη όταν αυξανόταν είτε το HF είτε οι μεταβολές του LF. Όμως, παρά τη γενική

αποδοχή ότι η ΜΚΣ είναι προγνωστικός δείκτης για αρρυθμιολογικό θάνατο, ο ρόλος της δεν έχει ακόμα πλήρως ξεκαθαρισθεί.

**Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου:** Οι Wolf και συν πρώτοι έδειξαν ότι ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, οι οποίοι δεν εμφάνιζαν την φυσιολογική αναπνευστική αρρυθμία είχαν αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Οι Bigger και συν έδειξαν ότι η ΜΚΣ μετά από ένα οξύ έμφραγμα, μειώνεται περίπου 25% με 50% σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Αμέσως μετά το οξύ έμφραγμα αρχίζει να αυξάνεται και σταθεροποιείται στο τρίμηνο, παραμένοντας όμως, κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Σε 715 ασθενείς που μελέτησαν δύο εβδομάδες μετά το έμφραγμα, βρήκαν ότι χαμηλές τιμές της ΜΚΣ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου τα επόμενα 4 χρόνια. Την μεγαλύτερη προγνωστική ισχύ είχαν οι δείκτες των TF, ULF, και VLF, ενώ οι HF και LF είχαν μέτρια προγνωστική ισχύ.

Οι ερευνητές της Multicenter Post-Infarction Research Group πρώτοι απέδειξαν την προγνωστική σημασία της ΜΚΣ. Οι Bigger και συν εξετάζοντας ξεχωριστά τους δείκτες του ΠΣΜ, τους βρήκαν ιδιαίτερα μειωμένους στις ομάδες των ασθενών με αυξημένη θνησιμότητα. Είναι γνωστό από το 1976, όταν οι Lown και συν παρατήρησαν ότι η μείωση του τόνου του ΠΣΜ προδιαθέτει σε κοιλιακή μαρμαρυγή σε πειραματόζωα που είχαν προκαλέσει οξύ έμφραγμα. Αντίθετα, μειωμένος τόνος του ΣΜ και αυξημένος τόνος του ΠΣΜ προστατεύει από κοιλιακή μαρμαρυγή σε σκύλους.

Εάν η μειωμένη ΜΚΣ είναι το αποτέλεσμα του γενικά μειωμένου τόνου του ΑΝΣ ή εάν οφείλεται στην μειωμένη ανταπόκριση της καρδιάς στο ΑΝΣ δεν έχει ακόμα πλήρως ξεκαθαρισθεί. Θεραπευτικοί χειρισμοί που μειώνουν την θνησιμότητα μετά από ένα έμφραγμα (άσκηση, διακοπή καπνίσματος, αναστολείς των β-υποδοχέων), αυξάνουν την ΜΚΣ.

**Ισχαιμική καρδιακή νόσος:** Στη στεφανιαία νόσο, αλλαγές στο τόνο του αυτόνομου μπορεί να προδιαθέσουν σε ΙΕ. Ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο τριών αγγείων, στους οποίους μελετήθηκε η τονική δράση του ΑΝΣ με μη επεμβατικό τρόπο, βρέθηκε ότι έχουν απόσυρση της δράσης του ΠΣΜ, η οποία σχετίζεται με την αγγειογραφική σοβαρότητα της νόσου τους (Hayano και συν, 1990).

Ωστόσο οι μεταβολές του αυτόνομου σε σχέση με την ισχαιμία είναι πολύπλοκες και δύσκολο να μελετηθούν διότι εμπλέκονται διάφοροι παράγοντες. Αρχικά ο πόνος αυτός καθ' εαυτό προκαλεί ενίσχυση των εκδηλώσεων του ΣΜ. Αλλά και η αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή της αρτηριακής πίεσης μπορεί να περιπλέκουν τη μελέτη μας.

Οι van Boven και συν μελέτησαν 258 ΙΕ. Είδαν ότι κατά την ισχαιμία που συμβαίνει σε χαμηλές καρδιακές συχνότητες, προηγείται αύξηση του πηλίκου LF/HF η οποία δείχνει επικράτηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Επίσης βρήκαν ότι σε ασθενείς που είχαν ΙΕ παρά τη λήψη β-αποκλειστών, τα ΙΕ που στην έναρξη τους είχαν καρδιακή συχνότητα <70 σφ./λεπτό σχετιζόνταν με υψηλό πηλίκο LF/HF. Αντίθετα αυτά που ξεκινούσαν με >70 σφ./λεπτό δεν σχετιζόνταν με σημαντικές αλλαγές στις παραμέτρους του αυτόνομου.

Οι Marchant και συν συνέκριναν ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και μετεμφραγματικούς. Βρήκαν ότι οι δεύτεροι είχαν κυρίως σιωπηλή ισχαιμία και οι δείκτες της ΜΚΣ ήταν σημαντικά χαμηλότεροι σε σχέση με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Από τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, αυτοί με σιωπηλή ισχαιμία είχαν χαμηλότερους φασματικούς και μη φασματικούς δείκτες σε σχέση με αυτούς που εκδήλωναν στηθάγχη. Οι Dilaveris και συν μελέτησαν 138 ΙΕ και έδειξαν ελάττωση των τιμών της ΜΚΣ, 5 λεπτά πριν την έναρξη του ΙΕ. Επίσης πρότειναν ότι απόσυρση του ΠΣΜ πριν το ΙΕ προδιαθέτει σε σοβαρού βαθμού ισχαιμία. Άλλες μελέτες δείχνουν πιο ξεκάθαρα απόσυρση του ΣΜ ιδιαίτερα όταν εξετάζουν τα σιωπηλά ΙΕ (Goseki και συν).

Οι Vardas και συν επιχειρώντας να μελετήσουν την παθοφυσιολογία των νυχτερινών ΙΕ, μελέτησαν την ΜΚΣ 10 λεπτά πριν και 10 λεπτά μετά το ΙΕ. Βρήκαν ότι υπήρχε επικράτηση του ΣΜ εξαιτίας απόσυρσης του ΠΣΜ. Παρόμοια αποτελέσματα σε μελέτες από άλλους ερευνητές έχουν επιβεβαιώσει την ενίσχυση των χαμηλών συχνοτήτων της ΜΚΣ 10-15 λεπτά πριν την έναρξη του ΙΕ.

Οι Marchant και συν μελέτησαν τους δείκτες της ΜΚΣ σε διαβητικούς και μη ισχαιμικούς ασθενείς. Βρήκαν ότι στους διαβητικούς με σιωπηλή ισχαιμία η μείωση του τόνου του αυτόνομου ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι στους συμπτωματικούς ασθενείς. Αντίθετα

στους μη διαβητικούς, η λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ήταν καλύτερη στους ασυμπτωματικούς.

Οι Pomidossi και συν έδειξαν ότι υπάρχει μειωμένη ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων κατά την διάρκεια συμπτωματικής αλλά και σιωπηλής ισχαιμίας. Αυτό οδηγεί σε αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας και ελάττωση της παρασυμπαθομιμητικής.

Επιπλέον, η μελέτη της ΜΚΣ των ΙΕ σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, σύμφωνα με την εργασία των Lanza και συν, έχει και προγνωστική σημασία. Οι ερευνητές βρήκαν ότι το πηλίκο LF/HF στους ασθενείς που θα εκδηλώσουν καρδιακά συμβάματα είναι υψηλότερο (>1,3) σε σχέση με αυτούς που θα παραμείνουν ελεύθεροι νέων καρδιακών συμβαμάτων. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι υπάρχει μια διαταραχή στην ισορροπία του ΑΝΣ με επικράτηση του ΣΜ η οποία υποδηλώνει ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για πιο επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση.

**Στηθάγχη Prinzmetal:** Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι είτε η ενεργοποίηση του ΣΜ είτε του ΠΣΜ μπορεί να προκαλέσει σπασμό στα στεφανιαία αγγεία. Παλαιότερες αλλά και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μείωση του πηλίκου LF/HF πριν την έναρξη επεισοδίων αγγειοσπαστικής στηθάγχης (Tagusagawa και συν, 1999). Οι Malliani και συν βρήκαν ότι σε ασθενείς με αγγειοσπαστική στηθάγχη οι τιμές του LF ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι Lanza και συν είδαν μία μείωση του HF πριν την έναρξη του ΙΕ και ισχυρίστηκαν ότι μεταβολές του τόνου του αυτόνομου είναι πυροδοτικός μηχανισμός που προδιαθέτει σε επικαρδιακό σπασμό. Η διλτιαζέμη φαίνεται να μειώνει τους δείκτες του ΣΜ με ακόλουθη βελτίωση της συμπτωματολογίας.

## **ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ**

Διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, έχουν επίδραση στον τόνο του ΑΝΣ ανεξάρτητα από το αιμοδυναμικό τους

αποτέλεσμα. Τέτοια φάρμακα είναι τα νιτρώδη, οι αναστολείς των β-υποδοχέων, οι αναστολείς ασβεστίου και οι α-MEA.

Οι διϋδροπυριδίνες, όπως η νιφεδιπίνη, έχουν σημαντική επίδραση στο ΣΜ ακόμα και σε υγιή άτομα.. Δόση 10mg νιφεδιπίνης προκαλεί ενεργοποίηση του ΣΜ παρόμοια με αυτή που έχουμε μετά από ψυχρό ερέθισμα. Πιθανώς η αγγειοδιασταλτική δράση του φαρμάκου σε συνδυασμό με το αρνητικό ινότροπο αποτέλεσμα, οδηγεί σε ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων, αύξηση της καρδιακής συχνότητας και του τόνου του ΣΜ. Η βεραπαμίλη αντίθετα δρα με διαφορετικό τρόπο στο αυτόνομο. Η τελευταία μειώνει την καρδιακή συχνότητα καθώς και τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης στο πλάσμα.

Οι α-MEA εκτός από την επίδρασή τους στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην άμβλυνση των βλαβερών επιδράσεων της συμπαθητικής δραστηριότητας ιδιαίτερα στη καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και στη στεφανιαία νόσο.

Σε μετεμφραγματικούς ασθενείς η κινλαπρίλη αύξανε τον τόνο του ΠΣΜ ενώ μείωνε τον τόνο του ΣΜ, ιδιαίτερα τις πρώτες πρωινές και τις απογευματινές ώρες (Kontopoulos και συν, 1999). Το ίδιο έχει παρατηρηθεί σε υπερτασικούς.

Παρόμοια δράση μέσω αναστολής των β-υποδοχέων έχουν οι β-αποκλειστές οι οποίοι μειώνουν τις εκδηλώσεις του ΣΜ αλλά και τα επίπεδα κατεχολαμινών καθώς και τις δηλητηριώδεις εκδηλώσεις τους στο μυοκάρδιο κατά την ισχαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς μετά από ανεπίπλεκτο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, οι β-αποκλειστές ενισχύουν τους δείκτες του ΠΣΜ rMSSD και pNN50 και μειώνουν το πηλίκο LF/HF, ιδιαίτερα όταν συνδυασθούν με άσκηση αν και στην ανεπίπλεκτη στεφανιαία νόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τους δείκτες του ΠΣΜ (Nolan και συν, 1994). Αντίθετα τα νιτρώδη μέσω της ισχυρής αγγειοδιασταλτικής τους δράσης προκαλούν ενεργοποίηση του ΣΜ.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

### ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ

Ενώ οι γνώσεις για τους υποδοχείς του ΣΜ είναι ευρύτερες και πιο ξεκαθαρισμένες, έχουμε ακόμα πολλά να μάθουμε για τους υποδοχείς του ΠΣΜ. Η ταξινόμησή τους έγινε με βάση την απάντησή τους σε ορισμένα φάρμακα. Μέχρι πρόσφατα, οι υποδοχείς του ΠΣΜ χωρίζονταν στους μουσκαρινικούς (ενεργοποιούνται από την μουσκαρίνη, αλκαλοειδές του μανιταριού *Amanita muscaria*) και τους νικοτινικούς (ενεργοποιούνται από τη νικοτίνη), σύμφωνα με τις κλασσικές εργασίες του Sir Henry Dale. Κατά συνέπεια ελάχιστες νέες κατηγορίες χολινεργικών φαρμάκων είχαν αναπτυχθεί. Ωστόσο, αυτή η κατάσταση έχει μεταβληθεί τα τελευταία 15 χρόνια, κυρίως λόγω της καλπάζουσας γνώσης για τους μουσκαρινικούς υποδοχείς και τους υποτύπους τους. Μερικά από αυτά τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε παθήσεις του καρδιαγγειακού.

Το ΠΣΜ κυρίως σχετίζεται με τη δράση των μουσκαρινικών υποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούνται με τον νευροδιαβιβαστή της ακετυλοχολίνης και από τα παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα. Στους ζωικούς ιστούς έχουν ταυτοποιηθεί πέντε είδη ( $M_1, M_2, M_3, M_4, M_5$ ). Στην καρδιά συναντάμε κυρίως υποδοχείς  $M_2$  (Bonner και συν, 1987). Αυτοί έχουν μεγαλύτερη πυκνότητα στους κόλπους παρά στις κοιλίες και με την ενεργοποίησή τους προκαλούν βραδυκαрдία και αρνητική ινότροπο δράση. Στα αγγεία υπάρχουν λίγες ενδείξεις για χολινεργικούς υποδοχείς (χολινεργική νεύρωση έχει αναφερθεί για τα στεφανιαία και τα εγκεφαλικά αγγεία) και αυτές αφορούν τους  $M_1$  και  $M_2$ , οι οποίοι προκαλούν αγγειοσυσπαση. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων έχουν απομονωθεί  $M_1$  και  $M_3$  οι οποίοι προκαλούν χάλαση (πιθανώς μέσω EDHF και EDRF). Είναι λοιπόν εύλογο ότι



για να προκαλέσει η ακετυλοχολίνη αγγειοδιαστολή στα αγγεία προϋποθέτει άθικτο ενδοθήλιο. Υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους M-υποδοχείς που εμπλέκονται στην απελευθέρωση EDRF από το ενδοθήλιο και από άλλους παρασυμπαθομιμητικούς παράγοντες. Επίσης μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει πως τροποποιείται αυτή η διαδικασία σε διάφορες αγγειακές παθήσεις. Βιοχημικές μελέτες έδειξαν ότι οι υποδοχείς M<sub>2</sub> στο μυοκάρδιο συνδέονται με την αδενυλική κυκλάση και την φωσφοϊνοσιτόλη. Σε αντίθεση με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, οι μουσκαρινικοί υποδοχείς της καρδιάς συνδέονται μέσω της ανασταλτικής γουανινικής νουκλεοτιδικής συζευκτικής πρωτεΐνης Gi. Με αυτό τον τρόπο προκαλείται μείωση της συγκέντρωσης του cAMP και ακολούθως αρνητική ινότροπη δράση. Συγκεκριμένα ενεργοποιείται το ρεύμα καλίου I<sub>KACH</sub> το οποίο μειώνει τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και ακολούθως περιορίζει την είσοδο Ca<sup>++</sup> μέσω του I<sub>CaL</sub>. Αυτός ο μηχανισμός είναι υπεύθυνος για την ιδιότητα της ακετυλοχολίνης να ανταγωνίζεται τη δράση της ενεργοποίησης των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Ωστόσο, η ενεργοποίηση των M<sub>2</sub> μπορεί να προκαλέσει και θετικό ινότροπο αποτέλεσμα μέσω της αύξησης της υδρόλυσης της φωσφοϊνοσιτόλης. Οι αγγειακοί μουσκαρινικοί υποδοχείς, ενεργοποιούν μέσω της πρωτεΐνης G, την οδό της φωσφολιπάσης C η οποία προκαλεί απελευθέρωση ασβεστίου μέσω της IP<sub>3</sub>.

## **ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΜΟΥΣΚΑΡΙΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ- ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΟΜΙΜΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Η ακετυλοχολίνη έχει τέσσερις κύριες δράσεις στο καρδιαγγειακό: α) αγγειοδιαστολή, β) μείωση της καρδιακής συχνότητας (αρνητική χρονότροπο), γ) μείωση της ταχύτητας αγωγής στον κόλπο και στον κολποκοιλιακό κόμβο (αρνητική δρομότροπο δράση) και δ) μείωση της δύναμης της καρδιακής συστολής (αρνητική ινότροπο δράση). Δεν έχει όμως πρακτική αξία και δεν χορηγείται σαν φάρμακο στην κλινική πράξη λόγω της βραχείας διάρκειας δράσης και της άμεσης διάσπασης της στον οργανισμό.

**Εστέρες της χολίνης:** Οι συνθετικοί εστέρες της χολίνης είναι η καρβαχόλη, μεταχολίνη και βετανεχόλη.

**Χολινομιμητικά αλκαλοειδή:** Τα γνωστότερα είναι η μουσκαρίνη και η πιλοκαρπίνη που είναι φυσικά αλκαλοειδή. Υπάρχουν όμως και συνθετικές ουσίες όπως η ασεκλιδίνη, η μετοκλοπραμίδη, η οξοτρεμορίνη και η McN-A-343.

**Αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης:** Τα αντιχολινεστερασικά αναστέλλουν την δράση του ενζύμου που υδρολύει την ακετυλοχολίνη, η οποία αθροίζεται στους χολινεργικούς υποδοχείς και ασκεί παρατεταμένη δράση. Διαίρουνται σε τρεις κατηγορίες: α) Ταχείας αποδέσμευσης (εδροφώνιο), β) Ενδιάμεσης αποδέσμευσης (φουσοστιγμίνη, νεοστιγμίνη), γ) Παρατεταμένης δράσης (οργανοφωσφορικοί εστέρες).

## **ΑΤΡΟΠΙΝΗ-ΣΚΟΠΟΛΑΜΙΝΗ**

### **(ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΤΗΣ ΕΥΘΑΛΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΤΡΟΠΟΥ)**

Πρόκειται για οργανικούς εστέρες οι οποίοι σχηματίζονται από το συνδυασμό ενός αρωματικού οξέος, τροπικού οξέος και σύμπλοκης οργανικής βάσης (τροπίνης ή σκοπίνης). Ο μηχανισμός της δράσης τους είναι μέσω ανταγωνισμού της δράσης της ακετυλοχολίνης και των άλλων μουσκαρινικών αγωνιστών. Ο εστέρας της τροπίνης και η παρουσία ελεύθερων ομάδων OH<sup>-</sup> είναι πολύ σημαντική για την αντιμουσκαρινική δράση. Επειδή δρουν σαν συναγωνιστικοί ανταγωνιστές της ακετυλοχολίνης και άλλων μουσκαρινικών αγωνιστών, η ανταγωνιστική τους δράση μπορεί να αντιμετωπισθεί με αύξηση της συγκέντρωσης της ακετυλοχολίνης στις θέσεις υποδοχέων των εκτελεστικών οργάνων.

**Φαρμακολογική δράση:** Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη διαφέρουν σημαντικά ως προς τις αντιμουσκαρινικές τους ιδιότητες, ιδιαίτερα ως προς την ικανότητά τους να επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η ατροπίνη στις συνήθεις κλινικές δόσεις πρακτικά δεν επιδρά στο ΚΝΣ, αντίθετα η σκοπολαμίνη μπορεί να έχει επίδραση ακόμα και σε χαμηλές θεραπευτικές δόσεις.

**ΚΝΣ:** Η σκοπολαμίνη σε θεραπευτικές δόσεις μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, ευφορία, αμνησία, κόπωση και ύπνο χωρίς όνειρα με ελάττωση του ύπνου REM. Με υψηλές δόσεις προκαλεί συμπτώματα διέγερσης.

**Μάτι:** Αναστέλλουν το σφικτήρα της ίριδας και τον ακτινωτό μυ και προκαλούν μυδρίαση και κυκλοπληγία.

**Γαστρεντερικό:** Αναστέλλεται η έκκριση σιέλου με αποτέλεσμα ξηροστομία δυσκολία στη κατάποση και ομιλία. Επίσης προκαλείται ελάττωση της κινητικής δραστηριότητας του πεπτικού.

**Αναπνευστικό:** Αναστέλλουν τις εκκρίσεις ρινός, στόματος, φάρυγγα και βρόγχων. Διαστέλλουν τους μυς των βρόγχων και των βρογχιολίων (κυρίως η ατροπίνη).

**Ιδρωτοποιοί αδένες:** Μπορεί να προκαλέσουν ανιδρωσία.

**Καρδιαγγειακό:** Η κύρια δράση της ατροπίνης στη καρδιά αφορά τη καρδιακή συχνότητα. Αν και η κύρια δράση της είναι ταχυκαρδία εντούτοις σε χαμηλές δόσεις (0,4-0,6 mg) προκαλείται μία παράδοξη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Η μείωση αυτή είναι συνήθως 4-8 σφύξεις ανά λεπτό και συνήθως δεν παρατηρείται με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση. Δεν συνοδεύεται από σημαντικές αλλαγές στην καρδιακή παροχή και αρτηριακή πίεση. Ο μηχανισμός του φαινομένου δεν είναι ξεκάθαρος, πιστεύεται όμως ότι συμβαίνει εξαιτίας αποκλεισμού των  $M_1$  υποδοχέων των μεταγαγγλιακών παρασυμπαθητικών νευρώνων, ο οποίος ανταγωνίζεται την ανασταλτική δράση της ακετυλοχολίνης των συνάψεων στην απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή (δηλαδή καταργείται η αρνητική ανατροφοδότηση – αρνητικό feedback). Επειδή υπάρχει μεγαλύτερη συγγένεια για τους  $M_1$ -υποδοχείς, φαίνεται ότι σε χαμηλές δόσεις καταλαμβάνονται κυρίως αυτοί ενώ οι μετασυναπτικοί  $M_2$ -υποδοχείς παραμένουν ελεύθεροι. Μεγαλύτερες δόσεις προκαλούν αυξανόμενη ταχυκαρδία μέσω αποκλεισμού των  $M_2$  υποδοχέων. Η επίδραση της ατροπίνης είναι πιο σημαντική στα νέα άτομα που η δραστηριότητα του ΠΣΜ είναι υπολογίσιμη.

Με χαμηλές δόσεις σκοπολαμίνης (0,1-0,2 mg) η μείωση της καρδιακής συχνότητας είναι μεγαλύτερη από αυτή της ατροπίνης. Με μεγαλύτερες δόσεις έχουμε ταχυκαρδία η οποία όμως είναι βραχεία και ακολουθείται μέσα σε 30 λεπτά από επαναφορά στην αρχική συχνότητα ή βραδυκαρδία..

Οι άλλες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό είναι ανάλογες με αυτές που προκύπτουν από τον αποκλεισμό των μουσκαρινικών υποδοχέων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

### ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΧΑΜΗΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΣΚΟΠΟΛΑΜΙΝΗΣ ΣΤΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει - όπως προαναφέραμε - ότι η απόσυρση της δραστηριότητας του ΠΣΜ στις παθήσεις του καρδιαγγειακού σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και ιδιαίτερα με αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο. Επίσης, η εύρεση διαταραχών στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, όπως αυτή εκφράζεται με τη ΜΚΣ και τον υπολογισμό της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, ανιχνεύει την ομάδα των μετεμφραγματικών ασθενών υψηλού κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο και κοιλιακή ταχυκαρδία. Αυτό έχει οδηγήσει τους ερευνητές στη μελέτη παρεμβάσεων που οδηγούν στη τροποποίηση του τόνου του ΠΣΜ. Οι Vanoli και συν προκαλώντας ισχαιμία σε σκύλους με προηγούμενο έμφραγμα έδειξαν ότι η άμεση ενεργοποίηση του ΠΣΜ προστάτευε από την έναρξη κοιλιακής ταχυκαρδίας.

Έτσι έχουν μελετηθεί οι αναστολές των β-υποδοχέων καθώς και η εκτομή του αστεροειδούς γαγγλίου του ΣΜ σε μικρότερες σειρές ασθενών. Ωστόσο η συμπαθεκτομή είναι ιδιαίτερα επεμβατική για κλινική πράξη ρουτίνας ενώ οι αναστολές των β-υποδοχέων συχνά σχετίζονται με αρνητικό ινότροπο αποτέλεσμα που δεν είναι επιθυμητό ή δεν γίνονται ανεκτοί από ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο ή αποφρακτική νόσο των πνευμόνων. Με αυτό το προβληματισμό τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιήθηκε ερευνητικά η σκοπολαμίνη, η οποία όταν απελευθερώνεται διαδερμικά σε χαμηλές δόσεις (οι οποίες στη κλινική πράξη χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση της ναυτίας των ταξιδιωτών), μπορεί να προκαλέσει τονική και αντανακλαστική αύξηση της δραστηριότητας του ΠΣΜ.

Έχει αποδειχθεί βιβλιογραφικά ότι οι χαμηλές δόσεις αντιχολινεργικών φαρμάκων - ιδιαίτερα της ατροπίνης και της σκοπολαμίνης - μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία και να

επηρεάσουν τον τόνο του ANΣ (Montano και συν, 1998). Η σκοπολαμίνη είναι ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιήθηκε στη βιβλιογραφία σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις για αυτό το σκοπό διότι αυτή ακριβώς η δράση είναι πιο εκσεσημασμένη σε αυτήν σ' αυτήν συγκριτικά με την ατροπίνη.

Στην εργασία των Dibner-Dunlap και συν χορηγήθηκε διαδερμικά σκοπολαμίνη για 24 ώρες σε 16 υγιή νέα άτομα. Τα επίπεδα της σκοπολαμίνης στο πλάσμα με τη διαδερμική χορήγηση ήταν κατά μέσο όρο έως  $156 \pm 20$  pg/ml. Το R-R διάστημα και το SD άρχιζαν να αυξάνουν παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων της σκοπολαμίνης στο πλάσμα. Οι Vyzidal και συν μελέτησαν την επίδραση της διαδερμικής χορήγησής της στην MKΣ φυσιολογικών ατόμων και παρατήρησαν ενίσχυση των δεικτών που εκφράζουν τη δραστηριότητα του ΠΣΜ.

Οι De Ferrari και συν χορήγησαν διαδερμικά χαμηλές δόσεις σκοπολαμίνης σε 20 ασθενείς  $14 \pm 3$  ημέρες μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Βρήκε ότι αυτή αύξανε σημαντικά τους δείκτες της MKΣ καθώς και την ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων. Συγκεκριμένα το μέσο R-R διάστημα αυξήθηκε κατά 7,1%, το SD κατά 25%, το rMSSD κατά 38% και το pNN50 κατά 100%. Ο λόγος LF/HF μειώθηκε κατά 24% ενώ το BRS αυξήθηκε κατά 42%. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι παραπάνω μεταβολές παρατηρήθηκαν πιο έντονες στα άτομα με μικρότερες αρχικές τιμές τα οποία ήταν και υψηλότερου κινδύνου.

Παρόμοια εργασία έγινε από τους Casadei και συν σε 17 ασθενείς,  $4,2 \pm 0,18$  ημέρες μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι ερευνητές βρήκαν σημαντική αύξηση του BRS (σχεδόν διπλασιάστηκε) καθώς και των δεικτών της MKΣ. Επιπλέον μελέτησαν ξεχωριστά τους ασθενείς που έπαιρναν και αυτούς που δεν έπαιρναν αποκλειστές των β-υποδοχέων και βρήκαν ότι αν και οι αρχικές τιμές στους δείκτες του αυτόνομου διέφεραν μεταξύ τους εντούτοις η σκοπολαμίνη είχε την ίδια ευνοϊκή επίδραση και στις δύο ομάδες. Αυτό υποδεικνύει ότι η δράση της σκοπολαμίνης επιτυγχάνεται μέσω του ΠΣΜ.

Θα πρέπει να αναφέρουμε και την εργασία των Vybiral και συν, οι οποίοι με τη σειρά τους βρήκαν ότι σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα που χορηγήθηκε σκοπολαμίνη βελτιώθηκαν οι δείκτες της MKΣ και η βελτίωση παρέμεινε και όταν έγινε διόρθωση με τη μέση τιμή της καρδιακής συχνότητας. Αυτό, θεώρησαν οι ερευνητές μπορεί να σημαίνει ότι το

καρδιοπροστατευτικό αποτέλεσμα της σκοπολαμίνης είναι ανεξάρτητο από την καρδιακή συχνότητα. Πρέπει να σημειωθεί ότι σ' όλες αυτές τις μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με τις χαμηλές δόσεις σκοπολαμίνης ήταν πολύ λίγες (κυρίως ξηροστομία) ενώ το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό.

Οι Pedretti και συν προχώρησαν σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε τέτοιους ασθενείς και είδαν ότι η σκοπολαμίνη αύξανε την ανερέθιστη περίοδο της δεξιάς κοιλίας.

Σε μια άλλη μελέτη με ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια βρέθηκε ότι η σκοπολαμίνη αυξάνει όλους τους δείκτες της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου ενώ απέτρεπε την παράδοξη πτώση του LF που προκαλούσε η ορθόσταση σε τέτοιους αρρώστους (Venkatesh και συν).

Σε αντίθεση με τα αισιόδοξα ευρήματα των παραπάνω ερευνητών οι Hull και συν δημοσίευσαν ότι παρά την αύξηση των δεικτών της ΜΚΣ που προκάλεσε η σκοπολαμίνη δεν προστάτευε σε πειράματα με σκύλους από την εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής εξαιτίας ισχαιμίας ιδιαίτερα σε αυξημένες καρδιακές συχνότητες. Βέβαια πρόκειται για παρατήρηση που αφορά όχι ανθρώπους αλλά μικρό αριθμό πειραματόζωων μετά από μία μόνο εφάπαξ ενδοφλέβια δόση του φαρμάκου.

Το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν η χορήγηση της σκοπολαμίνης έχει βελτιωτική επίδραση σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο –μέσω της προκαλούμενης αύξησης της δράσης του ΠΣΜ- όχι μόνο στους δείκτες της ΜΚΣ αλλά και στη σοβαρότητα της ισχαιμίας που αυτοί εμφανίζουν.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ**

# **ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι το ΑΝΣ παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη παθοφυσιολογία της μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά τη διάρκεια της καθημερινής δραστηριότητας (Goseki και συν, 1994 – Marchant και συν, 1994). Ωστόσο, αυτές οι μελέτες είναι λίγες και περιλαμβάνουν σχετικά λίγους ασθενείς και ΙΕ. Επιπλέον, σχεδόν σε όλες, οι ασθενείς εξακολουθούν να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή η οποία επηρεάζει τη συμπεριφορά του ΑΝΣ, έτσι ο ρόλος του δεν μπορεί να διευκρινισθεί με ακρίβεια.

Σε αυτή τη μελέτη εκτιμήσαμε τις αλλαγές στη δραστηριότητα του ΑΝΣ πριν, κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά το τέλος των παροδικών ΙΕ κατά τη καθημερινή δραστηριότητα ασθενών με σταθερή ΣΝ στους οποίους όμως είχε διακοπεί προσωρινά η φαρμακευτική αγωγή. Επίσης μελετήσαμε εάν υπήρχαν διαφορές στη συμπεριφορά του ΑΝΣ ανάμεσα στις διάφορες ομάδες των ΙΕ.

Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήσαμε την ανάλυση της ΜΚΣ η οποία έχει καθιερωθεί ως ένας απλός αναίμακτος δείκτης της δραστηριότητας του ΑΝΣ.



## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήσαμε 38 ασθενείς (25 άνδρες, μέσης ηλικίας  $61 \pm 10$  ετών). Τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη ήταν:

1. Τυπική στηθάγχη η οποία δεν έχει αλλάξει σε ένταση και χαρακτήρα το τελευταίο εξάμηνο.
2. Θετική δοκιμασία κοπώσεως με κατάσπαση του ST  $>1$  mm.
3. Αγγειογραφικά αποδεδειγμένη ΣΝ ( $> 70\%$  στένωση του αυλού περισσότερων του ενός στεφανιαίου αγγείου).

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

1. Έμφραγμα μυοκαρδίου τους τελευταίους 6 μήνες.
2. Δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός.
3. Κολπική μαρμαρυγή.
4. Συχνές ( $>10$  ανά λεπτό ) έκτακτες κοιλιακές συστολές.
5. Νόσος φλεβόκομβου.
6. Υπέρταση.
7. Μόνιμος τεχνητός βηματοδότης.
8. Μόνιμες διαταραχές επαναπόλωσης στο ΗΚΓ. Κλάσμα εξώθησης  $< 45\%$ .

Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς που λάμβαναν δακτυλίτιδα, ψυχοτρόπα φάρμακα ή άλλα φάρμακα που προκαλούν ψευδώς θετικές ισχαιμικές διαταραχές του ST διαστήματος. Σε όλους τους ασθενείς έγινε ένα αρχικό ΗΚΓ πριν την έναρξη της μελέτης, κατά τη διάρκεια υπεραερισμού καθώς και σε διάφορες θέσεις του σώματος (ύπτια, καθιστή, όρθια). Αλλαγές του ST με τις παραπάνω θέσεις οδηγούσαν σε αποκλεισμό του αρρώστου από τη μελέτη.

Όλοι οι άρρωστοι έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους. Σε όλους τοποθετήθηκε συσκευή περιπατητικής συνεχούς ΗΚΓ-φικής καταγραφής για 24 ώρες (8500 T, Marquette Electronics, Inc., U.S.A.). Όλα τα αντιϊσχαιμικά φάρμακα διακόπτονταν τουλάχιστον 72 ώρες πριν την έναρξη της μελέτης. Στους ασθενείς δόθηκαν οδηγίες να

χρησιμοποιούν μόνο υπογλώσσια νιτρώδη επί στήθαγχικού άλγους και να σημειώνουν την ώρα της πρωινής έγερσης, των καθημερινών δραστηριοτήτων και της νυκτερινής κατάκλισης.

Οι καταγραφές αναλύθηκαν σε συσκευή 8000 Laser Holter Analyser system (Marquette Electronics, Inc., U.S.A.) με ικανότητα κατάταξης των συμπλεγμάτων QRS ανάλογα με το αν ήταν φλεβοκομβικά ή όχι. Σαν ισχαιμικό επεισόδιο ορίσαμε τη παροδική κατάσπαση του ST διαστήματος, με οριζόντια ή κατιούσα φορά,  $> 1$  mm και τουλάχιστον για 80 ms από το σημείο J. Στις 24-ωρες ΗΚΓ-φικές καταγραφές εκτιμήσαμε: την έναρξη και το τέλος κάθε ΙΕ, τη διάρκεια, το χρόνο της μέγιστης κατάσπασης του ST και τον αριθμό των ΙΕ. Για το σκοπό αυτό, συμπεριλάβαμε τα ΙΕ τα οποία διαρκούσαν πάνω από 4 min και τα εξετάσαμε μαζί με τα προηγούμενα και τα επόμενα 10 min χωρίς ενδείξεις ισχαιμίας, που ακολουθούσαν το επεισόδιο. Επίσης μετρήθηκε η καρδιακή συχνότητα κάθε 2 min σ' όλη τη διάρκεια του παραπάνω διαστήματος.

#### **Ανάλυση της ΜΚΣ.**

Εκτιμήθηκε η ΜΚΣ με την ανάλυση κατά Fourier, ανά δίλεπτα διαστήματα των καταγραφών. Η ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων έγινε ποσοτικά και εκφράσθηκε σε  $\ln$  ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ ), στις ακόλουθες ζώνες: χαμηλών συχνοτήτων (LF): 0,06 – 0,1 Hz - οι οποίες μας δίνουν πληροφορίες κυρίως για το ΣΜ με επίδραση του ΠΣΜ - και υψηλών συχνοτήτων (HF): 0,15 – 0,4 Hz οι οποίες αντανακλούν τη δραστηριότητα του ΠΣΜ. Για να απομονώσουμε το LF από την επίδραση του ΠΣΜ εκτιμήσαμε το λόγο LF/HF. Ο λόγος αυτός εκφράζει την ισορροπία μεταξύ ΣΜ και ΠΣΜ και εάν αυτός αυξάνεται σημαίνει ενίσχυση της δράσης του ΣΜ έναντι της δράσης του ΠΣΜ.

Ανάλυση της ΜΚΣ έγινε για όλα τα ΙΕ που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και μελετήθηκε χωριστά για τις ακόλουθες υποομάδες ΙΕ:

(1) Ημερήσια (07:00 έως 22:59) και νυκτερινά (23:00 έως 06:59).

(2) ΙΕ που δείχνουν αύξηση της καρδιακής συχνότητας ( $>5$  σφ./λεπτό) και ΙΕ που δεν δείχνουν αύξηση.

Επιπλέον, οι τιμές της ΜΚΣ κατά την ισχαιμία συγκρίθηκαν με τρία διαστήματα αναφοράς για κάθε ταινία στα οποία επιλέχθηκε ένα χρονικό σημείο όπου: α) δεν υπήρχε μεταβολή του ST, 20 min πριν και μετά και β) η καρδιακή συχνότητα ήταν >5 σφύξεις ανά λεπτό από την μέγιστη του προηγούμενου 10-λεπτου διαστήματος. Αυτό το χρονικό σημείο θεωρήθηκε ως έναρξη διαστήματος που θα συγκριθεί με ΙΕ ενώ η διάρκειά του ήταν ίση με τον μέσο όρο της διάρκειας των ισχαιμικών επεισοδίων. Το σημείο της μέγιστης κατάσπασης του ST συγκρίθηκε με το μέσο σημείο του διαστήματος

### **ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Οι τιμές των LF, HF και ο λόγος LF/HF υπολογίσθηκαν στα ακόλουθα χρονικά διαστήματα: πέντε δίλεπτα διαστήματα αμέσως πριν την έναρξη της ισχαιμίας ή του συγκρινόμενου χωρίς ισχαιμία διαστήματος αναφοράς (P[-5] έως P[-1]), πέντε δίλεπτα διαστήματα αμέσως μετά το τέλος τους (P[+1] έως P[+5]) και τρία δίλεπτα διαστήματα κατά τη διάρκεια του επεισοδίου ( P[s] κατά την έναρξη, P[e] στο τέλος και P[max] τη χρονική στιγμή της μέγιστης κατάσπασης του ST). Αυτός ο σχεδιασμός συνιστά ένα τυπικό πείραμα RM ANOVA.

Εάν υπήρχε σημαντική επίδραση του χρόνου, τότε γίνονταν 3 ξεχωριστές υποαναλύσεις (για μετρήσεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ισχαιμία) για να καθορισθεί η φύση των αλλαγών των μετρούμενων παραμέτρων (γραμμική κ.λ.π.). Η σχέση μεταξύ των δεικτών της ΜΚΣ και του μεγέθους και διάρκειας της κατάσπασης του ST έγινε με το δείκτη συσχέτισης κατά Pearson. Τιμές  $p < 0,05$  θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Σε 24 από τους 38 ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη βρέθηκαν συνολικά 155 επεισόδια κατάσπασης του ST σε διάρκεια 570 ωρών ΗΚΓ-φικής καταγραφής.

Από τα επεισόδια που καταγράψαμε τα 101 ήταν ημερήσια και τα 54 νυκτερινά. Από αυτά 77 ημερήσια και 33 νυκτερινά τα ξεχωρίσαμε σύμφωνα με τα κριτήρια που αναφέραμε παραπάνω. Όλα τα νυκτερινά και 71 από τα ημερήσια ήταν σιωπηλά. Η διάρκεια των ΙΕ και η

μέγιστη κατάσπαση του ST δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ ημερήσιων και νυκτερινών.

### **Συμπεριφορά της καρδιακής συχνότητας και των δεικτών της ΜΚΣ.**

Ο πίνακας I δείχνει τις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας και των δεικτών της ΜΚΣ που παρατηρήθηκαν στα 110 αυτά ΙΕ που μελετήθηκαν.

Όπως φαίνεται παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές σ' όλους τους παραπάνω δείκτες ( $p < 0,001$  για όλες τις μετρήσεις. Εικόνα 1).

Η ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων έδειξε μια σημαντική γραμμική μείωση του HF κατά τη διάρκεια των 10 λεπτών που προηγούνται της έναρξης του ΙΕ ( $p < 0,0001$ ) και ακολούθως αυξάνεται αργά μέχρι που φθάνει τις αρχικές τιμές. Σε αντίθεση, το LF παρουσιάζει μια ανάλογη γραμμική αύξηση 10 λεπτά αμέσως πριν την έναρξη του επεισοδίου ( $p < 0,05$ ), παίρνει τη μεγαλύτερη τιμή όταν παρατηρείται η μέγιστη κατάσπαση του ST και κατόπιν παρουσιάζει βαθμιαία μείωση έως την αρχική τιμή του πριν το ΙΕ.

Οι αλλαγές του λόγου LF/HF είναι παρόμοιες με αυτές του LF αλλά σε μεγαλύτερη κλίμακα αφού οι αντίθετες μεταβολές του HF ενισχύουν το φαινόμενο.

Η καρδιακή συχνότητα παραμένει κατά μέσο όρο σταθερή περίπου στις 75 σφύξεις ανά λεπτό κατά τη διάρκεια των 10 λεπτών πριν την έναρξη της ισχαιμίας. Ακολούθως παρουσιάζει μια αύξηση πάνω από 10 σφύξεις ανά λεπτό κατά την έναρξη με μέγιστη τιμή 91 σφύξεις ανά λεπτό κατά τη μέγιστη κατάσπαση του ST και κατόπιν πέφτει γρήγορα στις αρχικές τιμές.

### **Ανάλυση σε υποομάδες.**

Η ανάλυση των ΙΕ ανάλογα με το αν ήταν ημερήσια ή νυκτερινά έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ τους στους δείκτες της ΜΚΣ ( $p < 0,001$  για το HF,  $p = 0,013$  για το LF,  $p < 0,001$  για LF/HF).

Ειδικότερα, όπως δείχνουν λεπτομερώς ο πίνακας II και η εικόνα 1, το HF τη νύκτα ξεκινά από υψηλότερες τιμές σε σχέση με την ημέρα και οι τιμές του πέφτουν γρήγορα πριν την έναρξη του ΙΕ κατά την διάρκεια των 10 λεπτών πριν, όπου παρατηρούμε και τη χαμηλότερη τιμή του ( $p = 0,008$ ). Μετά δείχνει μια αύξηση μέχρι να φθάσει τις αρχικές τιμές

στο τέλος του διαστήματος ( $p = 0,007$ ). Κατά τη διάρκεια της ημέρας το HF δείχνει σημαντική μείωση πριν το IE ( $p = 0,02$ ). Φθάνει τη χαμηλότερη τιμή του 4 min πριν την αρχή του IE, μετά αυξάνει περίπου στα αρχικά επίπεδα έως τη μέγιστη κατάσπαση του ST και ακολούθως παραμένει περίπου σταθερό.

Κατά τη διάρκεια της νύχτας το LF δείχνει αρχικά μια απότομη αύξηση 10 min πριν το IE ( $p = 0,007$ ) και φθάνει στη μέγιστη τιμή του 2 min πριν την έναρξη. Ακολούθως δείχνει μια τάση αύξησης κατά τη διάρκεια του IE ( $p = 0,1$ ) και μειώνεται σημαντικά μετά το τέλος του ( $p = 0,004$ ). Αντίθετα, την ημέρα το LF δείχνει να αυξάνεται και ακολούθως να μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια του IE ενώ παίρνει τη μέγιστη τιμή κατά τη μέγιστη κατάσπαση του ST διαστήματος ( $p = 0,037$ ).

Αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι ότι ο λόγος LF/HF κατά την ημέρα δείχνει μια σημαντική γραμμική αύξηση πριν την ισχαιμία ( $p = 0,002$ ). Η αύξηση συνεχίζεται μέχρι να φθάσει μια μέγιστη τιμή στο σημείο της μέγιστης κατάσπασης του ST. Στο τέλος του επεισοδίου το LF/HF μειώνεται και φθάνει την αρχική του τιμή. Τη νύχτα, ξεκινά από αρκετά χαμηλότερες τιμές σε σχέση με την ημέρα και δείχνει μια απότομη αύξηση πριν την έναρξη του IE ( $p < 0,001$ ) φθάνοντας σε τιμές που πλησιάζουν τις ημερήσιες. Ο λόγος παραμένει σταθερός κατά τη διάρκεια του IE και ακολούθως παρουσιάζει σημαντική και απότομη πτώση στα προηγούμενα επίπεδα ( $p < 0,001$ ).

Η μέση καρδιακή συχνότητα δείχνει παρόμοια συμπεριφορά και την ημέρα και τη νύχτα με τη διαφορά ότι οι νυκτερινές τιμές είναι γενικά μικρότερες από τις ημερήσιες (και για τα δύο,  $p < 0,001$ ).

Όταν αναλύσαμε τα IE ανάλογα με το αν συνοδεύονταν ή όχι από αύξηση της καρδιακής συχνότητας, είδαμε σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Βρήκαμε 51 ημερήσια και 26 νυκτερινά με αύξηση της καρδιακής συχνότητας πάνω από 5 σφύξεις ανά λεπτό κατά τη έναρξη. Σε αυτά το HF μειώνονταν σημαντικά πριν το επεισόδιο ( $p = 0,048$ ), έφθανε μια ελάχιστη τιμή 4 min πριν την έναρξη και μετά παρουσίαζε γρήγορη αποκατάσταση. Το LF έδειχνε μια σταδιακή αύξηση κατά τη περίοδο πριν την αρχή της ισχαιμίας, έφθανε τη μέγιστη τιμή του όταν το ST διάστημα είχε τη μεγαλύτερη κατάσπαση ( $p = 0,002$ ) και ακολούθουσε

σταδιακή μείωσή του στα προηγούμενα επίπεδα. Η καμπύλη του λόγου LF/HF ήταν παρόμοια με αυτή του LF ( $p < 0,001$ ).

Η εικόνα 2 δείχνει τις διαφορές νύχτας και ημέρας στα ΙΕ ανάλογα με το αν αυτά σχετίζονται με αύξηση της καρδιακής συχνότητας ή όχι. Για την ομάδα των ΙΕ με αύξηση καρδιακής συχνότητας  $> 5$  σφύξεις ανά λεπτό, οι δείκτες της ΜΚΣ μεταβάλλονταν με παρόμοιο τρόπο όπως στο σύνολο των επεισοδίων. Αντίθετα στα 26 ημερήσια ΙΕ που δεν είχαν αύξηση της καρδιακής συχνότητας η ΜΚΣ δεν είχε σημαντικές μεταβολές. Τα 7 νυκτερινά ΙΕ έδειξαν μια βαθμιαία μείωση του HF και μια ταυτόχρονη αύξηση του LF κατά τη διάρκεια των 10 min πριν την έναρξη και ανάλογη αύξηση του LF/HF το ίδιο χρονικό διάστημα (εικόνα 2). Ωστόσο, ο αριθμός αυτών των επεισοδίων ήταν μικρός για στατιστική ανάλυση.

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Ο ακριβής καθορισμός των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της παροδικής ισχαιμίας έχει μεγάλη σημασία διότι μας βοηθάει στην επιλογή των κατάλληλων αντιϊσχαιμικών φαρμάκων και στην κατανόηση των διαδικασιών που οδηγούν όχι μόνο στην ισχαιμία αλλά και στο έμφραγμα ή στον αιφνίδιο θάνατο.

Αν και προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το ΑΝΣ παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία τέτοιων επεισοδίων (Akselrod και συν, 1991), ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος.

Τα τελευταία χρόνια, η ανάλυση της ΜΚΣ μας παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη μελέτη της δραστηριότητας του ΑΝΣ. Έτσι έχει αποδειχθεί σε πειραματικές και κλινικές μελέτες ότι αλλαγές στους δείκτες της φασματικής ανάλυσης αντιπροσωπεύουν μεταβολές στη λειτουργία του ΑΝΣ. Παρ' όλα αυτά μόνο λίγες σε αριθμό μελέτες έχουν εκτιμήσει τις μεταβολές αυτές κατά τη διάρκεια παροδικών ΙΕ σε ανθρώπους.

Σ' αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήσαμε αυτή τη μέθοδο για να ερευνήσουμε τις αλλαγές στη συμπεριφορά του ΑΝΣ, όχι μόνο κατά τη διάρκεια αλλά πριν και μετά ένα μεγάλο αριθμό

ΙΕ. Σε αντίθεση με προηγούμενες εργασίες, οι ασθενείς που εμείς μελετήσαμε δεν έπαιρναν φάρμακα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη δράση του ΑΝΣ.

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών που αναφέρουν ότι το ΑΝΣ παίζει σημαντικό ρόλο στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ισχαιμίας μυοκαρδίου και μπορεί να θεωρηθεί ως πυροδοτικός παράγοντας τέτοιων επεισοδίων. Ειδικότερα φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια των ΙΕ η ισορροπία του ΑΝΣ εκτρέπεται προς το σκέλος του ΣΜ, όπως μας δείχνει η αύξηση του λόγου LF/HF η οποία αρχίζει πριν την έναρξη του ΙΕ, κορυφώνεται όταν έχουμε τη μέγιστη κατάσπαση του διαστήματος και ακολούθως βαθμιαία επιστρέφει στα επίπεδα απ' όπου ξεκίνησε. Αυτή η συμπεριφορά του ΑΝΣ και ιδιαίτερα της ισορροπίας μεταξύ ΣΜ και ΠΣΜ πριν την έναρξη του ΙΕ μας οδηγεί στην υπόθεση ότι είναι ο αιτιολογικός παράγοντας και όχι η συνέπεια της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Ο μεγάλος αριθμός των ΙΕ που καταγράψαμε, μας επέτρεψε να μελετήσουμε και τις υποομάδες τους. Έτσι δείξαμε ότι υπήρχαν ΙΕ στα οποία το ΑΝΣ δεν έπαιζε ιδιαίτερο ρόλο. Αλλά και στα υπόλοιπα, στα οποία το ΑΝΣ παίζει ρόλο υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στη συμπεριφορά των δύο σκελών του. Είναι άλλωστε γνωστό ότι οι αιτίες της παροδικής ισχαιμίας διαφέρουν από ώρα σε ώρα ή από ασθενή σε ασθενή (Mulcahy και συν, 1996 – Fox και συν, 1990).

#### **Ημερήσια και νυκτερινά ΙΕ.**

Σύμφωνα με τα ευρήματα που είχαμε, το ΑΝΣ δεν παίζει σημαντικό ρόλο σ' ένα μεγάλο αριθμό ημερήσιων ΙΕ. Στα υπόλοιπα φαίνεται ότι υπάρχει επικράτηση της δράσης του ΣΜ, κυρίως λόγω βαθμιαίας απόσυρσης της δράσης του ΠΣΜ, η οποία αρχίζει πριν την έναρξη του επεισοδίου, όπως δείχνουν οι μεταβολές του HF.

Ο τόνος του ΣΜ δείχνει σημαντική αύξηση μετά την έναρξη του ΙΕ, η οποία πιθανώς είναι δευτερογενές φαινόμενο.

Είναι γνωστό ότι η ισχαιμία μπορεί να προκαλέσει πολύπλοκες αλλαγές στην ανταπόκριση του ΑΝΣ μέσω των μυοκαρδιακών υποδοχέων, των τασεοϋποδοχέων και πιθανώς μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος (Malliani και συν, 1969 – Cerati και συν, 1991). Ειδικότερα, παλαιότερα πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η μυοκαρδιακή ισχαιμία

προκαλεί ενεργοποίηση των προσαγωγών ινών του ΣΜ και του ΠΣΜ στην καρδιά (Lombardi και συν, 1984 – Airaksinen και συν, 1993). Το γεγονός ότι η ισχαιμία συνοδεύεται από αύξηση της δράσης του ΠΣΜ ενισχύεται και από την υπόθεση ότι η απόσυρση του ΠΣΜ που προηγείται της έναρξης του ΙΕ είναι ο αιτιολογικός μηχανισμός της ισχαιμίας.

Όλα τα ΙΕ που καταγράφηκαν τη νύχτα δείχνουν επικράτηση του ΣΜ. Η απόσυρση του ΠΣΜ που παρατηρείται σ' αυτά, συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση του τόνου του ΣΜ. Οι παραπάνω αλλαγές συμβαίνουν πριν την έναρξη του ΙΕ και θεωρούνται αιτιολογικοί παράγοντες. Θεωρούμε ότι η απόσυρση του τόνου του ΠΣΜ που συμβαίνει τη νύκτα, δεδομένου του αυξημένου τόνου του ΠΣΜ που υπάρχει, δεν φθάνει από μόνη της για την επικράτηση του ΣΜ σε επίπεδα ικανά να προκαλέσουν ισχαιμία μυοκαρδίου. Κατά συνέπεια απαιτείται και αύξηση του τόνου του ΣΜ.

#### **Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.**

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, οι μηχανισμοί της μυοκαρδιακής ισχαιμίας είναι δύο. Αν και υπάρχουν διαφορές, η πλειοψηφία των ΙΕ φαίνεται να είναι αποτέλεσμα περιόδων επικράτησης του τόνου του ΣΜ. Αυτό οδηγεί σε αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο και σε μείωση της περιοχικής μυοκαρδιακής αιμάτωσης λόγω στεφανιαίου αγγειόσπασμου. Οι παράγοντες που καθορίζουν την συμπεριφορά της στεφανιαίας κυκλοφορίας σε κάθε περίπτωση δεν είναι γνωστή. Πιθανώς οι λείες μυϊκές ίνες των αγγείων στα αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα απαντούν με διαφορετικό τρόπο κάθε φορά, όπως δείχνουν προηγούμενες μελέτες (Chierchia και συν, 1990).

Σ' αυτή τη μελέτη εξετάσαμε λεπτομερώς τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάλογα με το αν στα ΙΕ προηγούνταν αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Τη νύχτα φαίνεται ότι ο μόνος παράγοντας που οδηγεί σε ισχαιμία είναι το ΑΝΣ και η επικράτηση του ΣΜ, η οποία μπορεί να οδηγεί σε αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών (ΙΕ με αύξηση καρδιακής συχνότητας >5 σφύξεις ανά λεπτό κατά την έναρξη), ίσως με συμμετοχή στεφανιαίου αγγειόσπασμου ή μέσω μείωσης μυοκαρδιακής αιμάτωσης (ΙΕ με αύξηση καρδιακής συχνότητας < 5 σφύξεις ανά λεπτό).



Με τον ίδιο τρόπο την ημέρα, η επικράτηση του ΣΜ οδηγεί σε αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών (αύξηση καρδιακής συχνότητας > 5 σφύξεις ανά λεπτό).

Ωστόσο, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός ημερήσιων ΙΕ τα οποία δεν φαίνεται να προκαλούνται με τους παραπάνω μηχανισμούς. Αυτά τα επεισόδια δεν εμφανίζουν αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά την έναρξη ούτε αλλαγές της ΜΚΣ πριν ή κατά τη διάρκεια του ΙΕ. Σε συνδυασμό, τα παραπάνω ευρήματα, μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι αυτά τα επεισόδια προκαλούνται από ερεθίσματα που μειώνουν την παροχή αίματος στο μυοκάρδιο διαφορετικά από τις αλλαγές στο ΑΝΣ, όπως δημιουργία μικροθρόμβων ή τοπικών αγγειοσυσπαστικών ουσιών.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, όλοι οι ασθενείς νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο, κατά συνέπεια είχαν περιορισμένη καθημερινή δραστηριότητα. Αυτό μπορεί να επηρέασε τα ευρήματά μας υποτιμώντας τη συμμετοχή της αύξησης των μυοκαρδιακών αναγκών στη παθογένεση των ΙΕ.

Επιπλέον, δεδομένου ότι ο αριθμός των στηθαγχικών επεισοδίων ήταν πολύ μικρός, δεν ήταν δυνατό να εξετάσουμε τις διαφορές μεταξύ των συμπτωματικών και των σιωπηλών ΙΕ αν και προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ τους.

Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι η επιλογή των 10 λεπτών πριν και μετά τα ΙΕ για τις μετρήσεις της ΜΚΣ επιλέχθηκαν αυθαίρετα. Είναι πιθανό ότι αλλαγές στο ΑΝΣ μπορεί να συμβαίνουν νωρίτερα.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η μελέτη αυτή δείχνει ότι το ΑΝΣ, αν και δεν είναι η μοναδική αιτία, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση ΙΕ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Τα περισσότερα ΙΕ είναι αποτέλεσμα της επικρατούσας δράσης του ΣΜ. Βασικός παράγοντας στην επικράτηση της δράσης του ΣΜ ήταν η απόσυρση του ΠΣΜ, αν και υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα ΙΕ.

Αφού ο ρόλος του ΣΜ φαίνεται τόσο σημαντικός πρέπει να εξετασθεί περισσότερο η επίδραση των φαρμάκων που αυξάνουν το τόνο του ΠΣΜ και το αντιϊσχαιμικό τους αποτέλεσμα.

**Πίνακας Ι:** Μέσες τιμές (mean  $\pm$  SD) των δεικτών της ΚΣ και της ΜΚΣ όλων των ισχαιμικών επεισοδίων κατά την διάρκεια της μελέτης

(10 λεπτά πριν, κατά τη διάρκεια και 10 λεπτά μετά τα ισχαιμικά επεισόδια)

<b>Χρόνος (min)</b>	<b>LF</b>	<b>HF</b>	<b>LF/HF</b>	<b>HR (bpm)</b>
P [- 5]	4.11 $\pm$ 1.14	4.25 $\pm$ 0.97	0.99 $\pm$ 0.27	73 $\pm$ 12
P [- 4]	4.15 $\pm$ 1.14	4.15 $\pm$ 0.95	1.02 $\pm$ 0.26	74 $\pm$ 12
P [- 3]	4.19 $\pm$ 1.13	4.07 $\pm$ 0.95	1.05 $\pm$ 0.25	74 $\pm$ 13
P [- 2]	4.29 $\pm$ 1.06	3.98 $\pm$ 0.92	1.10 $\pm$ 0.25	75 $\pm$ 13
P [- 1]	4.39 $\pm$ 1.11	3.97 $\pm$ 1.04	1.13 $\pm$ 0.23	76 $\pm$ 14
P [s]	4.31 $\pm$ 1.22	3.99 $\pm$ 1.07	1.10 $\pm$ 0.28	86 $\pm$ 13
P [max]	4.49 $\pm$ 1.18	4.05 $\pm$ 1.08	1.13 $\pm$ 0.24	91 $\pm$ 15
P [e]	4.32 $\pm$ 1.22	4.07 $\pm$ 0.97	1.07 $\pm$ 0.27	80 $\pm$ 12
P [+ 1]	4.32 $\pm$ 1.21	4.06 $\pm$ 0.95	1.08 $\pm$ 0.26	76 $\pm$ 12
P [+ 2]	4.15 $\pm$ 1.14	4.09 $\pm$ 0.99	1.04 $\pm$ 0.28	75 $\pm$ 12
P [+ 3]	4.11 $\pm$ 1.20	4.14 $\pm$ 1.10	1.02 $\pm$ 0.29	76 $\pm$ 13
P [+ 4]	4.13 $\pm$ 1.25	4.16 $\pm$ 1.11	1.02 $\pm$ 0.30	74 $\pm$ 12
P [+ 5]	4.07 $\pm$ 1.14	4.22 $\pm$ 1.08	1.00 $\pm$ 0.30	75 $\pm$ 13

Οι τιμές εκφράζονται σε ln (ms<sup>2</sup>/Hz)

Συντομεύσεις: P[n]- 2 x n min, πριν (n<0) και μετά (n>0) από το ισχαιμικό επεισόδιο; P[s]- έναρξη επεισοδίου; P[max]- χρόνος μέγιστης κατάσπασης ST; P[e]- τέλος επεισοδίου; ΚΣ – Καρδιακή συχνότητα; ΜΚΣ – Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας; LF και HF– Χαμηλές και Υψηλές συχνότητες (στοιχεία της φασματικής ανάλυσης).

**Πίνακας ΙΙ:** Μέσες τιμές (mean  $\pm$  SD ) της ΚΣ και των δεικτών της ΜΚΣ κατά τη διάρκεια των διαστημάτων που συγκρίθηκαν με τα ισχαιμικά επεισόδια.

<b>Χρόνος (min)</b>	<b>LF</b>	<b>HF</b>	<b>LF/HF</b>	<b>HR (bpm)</b>
P [- 5]	4.27 $\pm$ 1.14	4.35 $\pm$ 1.12	0.98 $\pm$ 0.25	79 $\pm$ 12
P [- 4]	4.25 $\pm$ 1.06	4.32 $\pm$ 1.02	0.97 $\pm$ 0.21	83 $\pm$ 12
P [- 3]	4.29 $\pm$ 1.02	4.35 $\pm$ 0.98	0.95 $\pm$ 0.30	81 $\pm$ 13
P [- 2]	4.27 $\pm$ 1.12	4.27 $\pm$ 0.95	1.01 $\pm$ 0.32	77 $\pm$ 12
P [- 1]	4.25 $\pm$ 1.08	4.35 $\pm$ 0.97	0.97 $\pm$ 0.27	80 $\pm$ 14
P [s]	4.30 $\pm$ 1.14	4.37 $\pm$ 1.02	1.03 $\pm$ 0.25	89 $\pm$ 12
P [max]	4.32 $\pm$ 1.08	4.32 $\pm$ 1.01	1.05 $\pm$ 0.22	87 $\pm$ 13
P [e]	4.29 $\pm$ 0.98	4.35 $\pm$ 0.99	0.99 $\pm$ 0.25	93 $\pm$ 11
P [+ 1]	4.27 $\pm$ 1.02	4.32 $\pm$ 1.05	0.97 $\pm$ 0.31	92 $\pm$ 13
P [+ 2]	4.25 $\pm$ 1.01	4.30 $\pm$ 1.10	0.95 $\pm$ 0.30	90 $\pm$ 12
P [+ 3]	4.27 $\pm$ 1.06	4.35 $\pm$ 1.07	0.96 $\pm$ 0.29	85 $\pm$ 14
P [+ 4]	4.25 $\pm$ 1.12	4.30 $\pm$ 1.01	1.02 $\pm$ 0.27	87 $\pm$ 14
P [+ 5]	4.21 $\pm$ 1.14	4.32 $\pm$ 0.97	1.01 $\pm$ 0.25	84 $\pm$ 13

Οι τιμές εκφράζονται ως ln (ms<sup>2</sup>/Hz)

Συνοτμεύσεις όπως στον πίνακα Ι

**Πίνακας III:** Μέσες τιμές (mean  $\pm$  SD) της ΚΣ και των δεικτών της ΜΚΣ, 10 min πριν, κατά τη διάρκεια και 10 min μετά τα ισχαιμικά επεισόδια, ημερήσια ή νυκτερινά

Χρόνος (min)	ΙΕ από 07:00 έως 22:59 (n: 77)				ΙΕ από 23:00 έως 06:59 (n: 33)			
	LF	HF	LF/HF	HR (bpm)	LF	HF	LF/HF	HR (bpm)
P [- 5]	4.17 $\pm$ 1.01	4.04 $\pm$ 0.85	1.05 $\pm$ 0.26	76 $\pm$ 10	3.97 $\pm$ 1.41	4.74 $\pm$ 1.04	0.84 $\pm$ 0.27	67 $\pm$ 12
P [- 4]	4.13 $\pm$ 1.03	3.89 $\pm$ 0.78	1.07 $\pm$ 0.25	76 $\pm$ 10	4.18 $\pm$ 1.38	4.73 $\pm$ 1.04	0.88 $\pm$ 0.24	68 $\pm$ 12
P [- 3]	4.13 $\pm$ 1.02	3.82 $\pm$ 0.77	1.09 $\pm$ 0.26	77 $\pm$ 11	4.33 $\pm$ 1.33	4.65 $\pm$ 1.07	0.94 $\pm$ 0.21	68 $\pm$ 12
P [- 2]	4.16 $\pm$ 0.96	3.79 $\pm$ 0.81	1.12 $\pm$ 0.26	77 $\pm$ 11	4.58 $\pm$ 1.22	4.43 $\pm$ 1.00	1.04 $\pm$ 0.23	69 $\pm$ 14
P [- 1]	4.27 $\pm$ 1.05	3.87 $\pm$ 1.00	1.12 $\pm$ 0.24	78 $\pm$ 12	4.68 $\pm$ 1.20	4.20 $\pm$ 1.10	1.13 $\pm$ 0.23	71 $\pm$ 14
P [s]	4.25 $\pm$ 1.19	3.91 $\pm$ 1.05	1.11 $\pm$ 0.29	88 $\pm$ 11	4.45 $\pm$ 1.18	4.19 $\pm$ 1.09	1.08 $\pm$ 0.24	82 $\pm$ 16
P[max]	4.40 $\pm$ 1.07	3.92 $\pm$ 1.06	1.14 $\pm$ 0.25	94 $\pm$ 13	4.72 $\pm$ 1.39	4.33 $\pm$ 1.07	1.09 $\pm$ 0.22	86 $\pm$ 17
P [e]	4.15 $\pm$ 1.11	3.90 $\pm$ 0.85	1.08 $\pm$ 0.28	82 $\pm$ 12	4.71 $\pm$ 1.37	4.47 $\pm$ 1.10	1.06 $\pm$ 0.24	75 $\pm$ 11
P [+ 1]	4.15 $\pm$ 1.10	3.89 $\pm$ 0.84	1.08 $\pm$ 0.27	79 $\pm$ 11	4.72 $\pm$ 1.32	4.47 $\pm$ 1.07	1.07 $\pm$ 0.25	71 $\pm$ 13
P [+ 2]	4.06 $\pm$ 1.02	3.89 $\pm$ 0.88	1.06 $\pm$ 0.27	78 $\pm$ 11	4.35 $\pm$ 1.35	4.55 $\pm$ 1.08	0.98 $\pm$ 0.32	69 $\pm$ 12
P [+ 3]	4.03 $\pm$ 1.09	3.87 $\pm$ 0.96	1.06 $\pm$ 0.29	78 $\pm$ 11	4.28 $\pm$ 1.42	4.77 $\pm$ 1.14	0.91 $\pm$ 0.26	70 $\pm$ 13
P [+ 4]	4.05 $\pm$ 1.16	3.85 $\pm$ 0.95	1.07 $\pm$ 0.30	77 $\pm$ 11	4.31 $\pm$ 1.43	4.88 $\pm$ 1.12	0.89 $\pm$ 0.26	68 $\pm$ 11
P [+ 5]	4.03 $\pm$ 1.07	3.94 $\pm$ 0.93	1.05 $\pm$ 0.29	78 $\pm$ 11	4.15 $\pm$ 1.30	4.86 $\pm$ 1.10	0.87 $\pm$ 0.27	67 $\pm$ 11

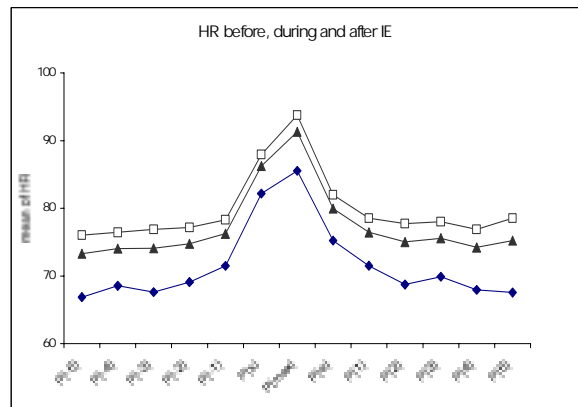
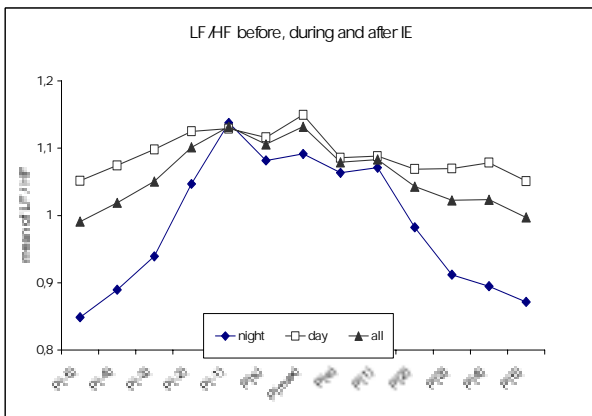
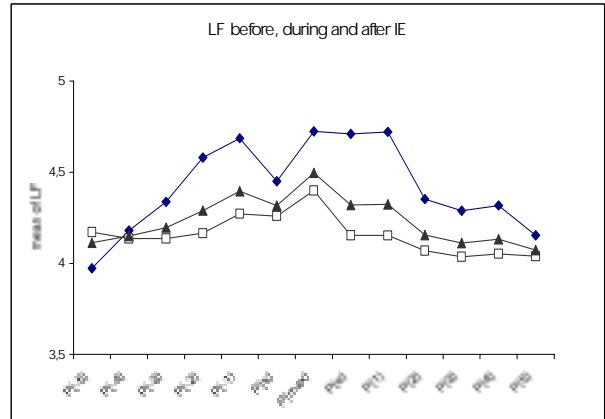
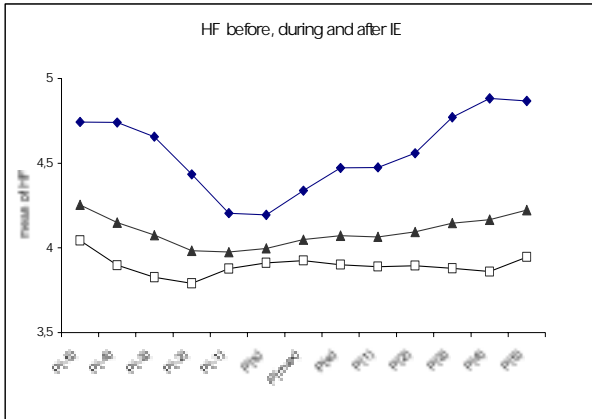
ΙΕ – Ισχαιμικά επεισόδια, οι λοιπές συντομεύσεις όπως στον πίνακα I

**Πίνακας IV:** Μέσες τιμές (mean  $\pm$  SD) των δεικτών της ΜΚΣ, 10 min πριν, κατά τη διάρκεια 10 min μετά από το ισχαιμικό επεισόδιο, ανάλογα με τις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ)

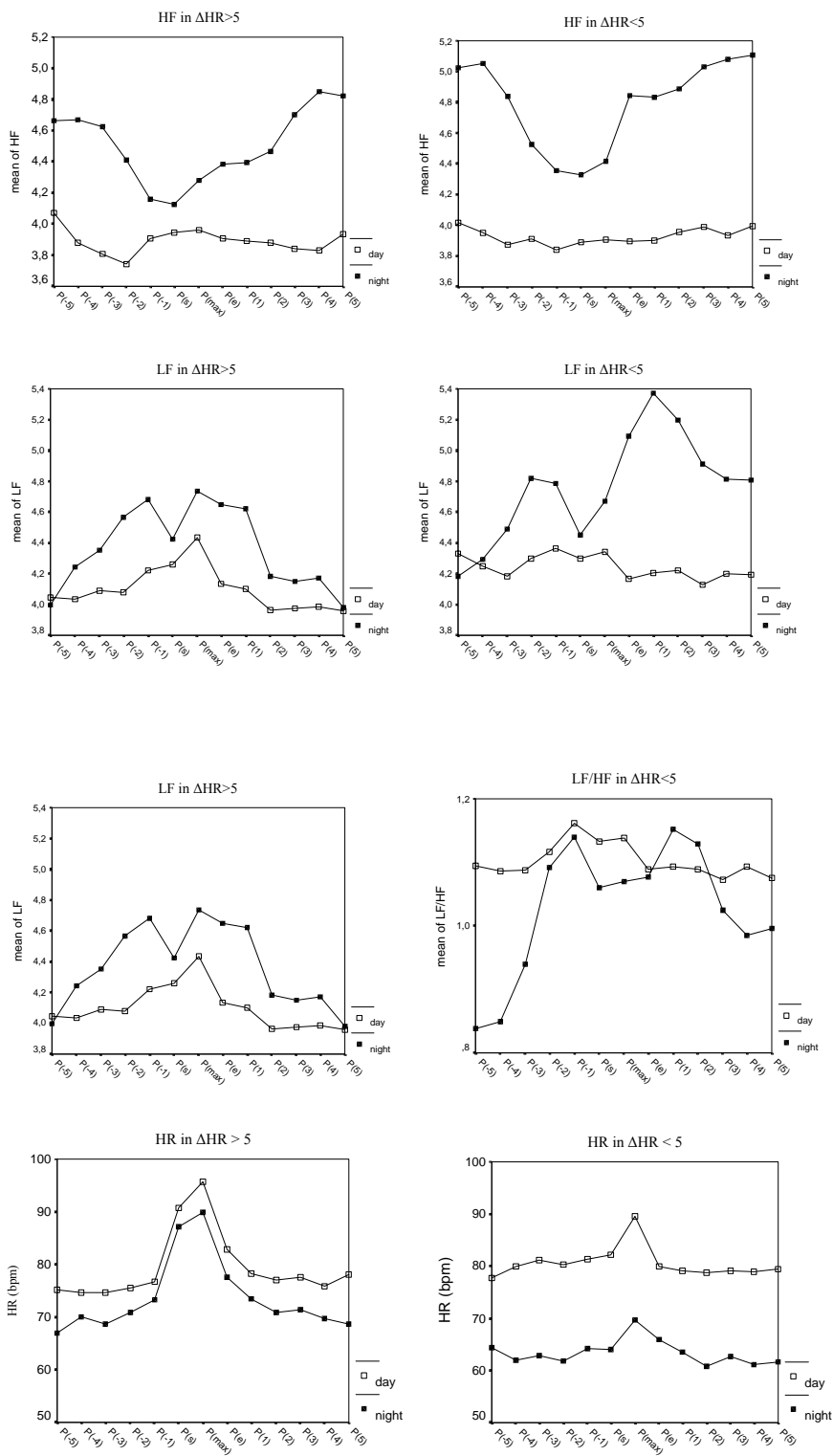
Χρόνος (min)	Μεταβολές της ΚΣ > 5 (n: 77)			Μεταβολές της ΚΣ < 5 (n: 33)		
	L F	HF	LF/HF	L F	HF	LF/HF
P [- 5]	4.03 $\pm$ 1.22	4.26 $\pm$ 0.99	0.97 $\pm$ 0.29	4.29 $\pm$ 0.89	4.23 $\pm$ 0.90	1.04 $\pm$ 0.22
P [- 4]	4.10 $\pm$ 1.24	4.13 $\pm$ 1.00	1.01 $\pm$ 0.28	4.25 $\pm$ 0.86	4.18 $\pm$ 0.81	1.04 $\pm$ 0.21
P [- 3]	4.17 $\pm$ 1.21	4.07 $\pm$ 1.01	1.05 $\pm$ 0.27	4.24 $\pm$ 0.91	4.07 $\pm$ 0.80	1.06 $\pm$ 0.21
P [- 2]	4.23 $\pm$ 1.15	3.95 $\pm$ 0.98	1.10 $\pm$ 0.26	4.40 $\pm$ 0.82	4.04 $\pm$ 0.75	1.11 $\pm$ 0.24
P [- 1]	4.37 $\pm$ 1.22	3.98 $\pm$ 1.11	1.12 $\pm$ 0.23	4.45 $\pm$ 0.78	3.94 $\pm$ 0.85	1.16 $\pm$ 0.23
P [s]	4.31 $\pm$ 1.30	4.00 $\pm$ 1.15	1.10 $\pm$ 0.28	4.32 $\pm$ 0.87	3.98 $\pm$ 0.84	1.12 $\pm$ 0.29
P [max]	4.53 $\pm$ 1.21	4.06 $\pm$ 1.14	1.14 $\pm$ 0.23	4.41 $\pm$ 1.11	4.01 $\pm$ 0.91	1.12 $\pm$ 0.29
P [e]	4.30 $\pm$ 1.27	4.06 $\pm$ 0.97	1.08 $\pm$ 0.28	4.36 $\pm$ 1.08	4.09 $\pm$ 0.96	1.09 $\pm$ 0.24
P [+ 1]	4.26 $\pm$ 1.25	4.05 $\pm$ 0.96	1.07 $\pm$ 0.27	4.45 $\pm$ 1.11	4.09 $\pm$ 0.92	1.11 $\pm$ 0.25
P [+ 2]	4.03 $\pm$ 1.15	4.06 $\pm$ 0.97	1.02 $\pm$ 0.28	4.42 $\pm$ 1.05	4.15 $\pm$ 1.02	1.10 $\pm$ 0.28
P [+ 3]	4.03 $\pm$ 1.22	4.11 $\pm$ 1.05	1.01 $\pm$ 0.28	4.29 $\pm$ 1.15	4.21 $\pm$ 1.20	1.00 $\pm$ 0.30
P [+ 4]	4.04 $\pm$ 1.26	4.16 $\pm$ 1.07	1.00 $\pm$ 0.31	4.32 $\pm$ 1.20	4.17 $\pm$ 1.20	1.07 $\pm$ 0.28
P [+ 5]	3.96 $\pm$ 1.12	4.22 $\pm$ 1.04	0.97 $\pm$ 0.29	4.32 $\pm$ 1.16	4.22 $\pm$ 1.17	1.06 $\pm$ 0.30

Συντομεύσεις όπως στον Πίνακα I

Εικόνα 1

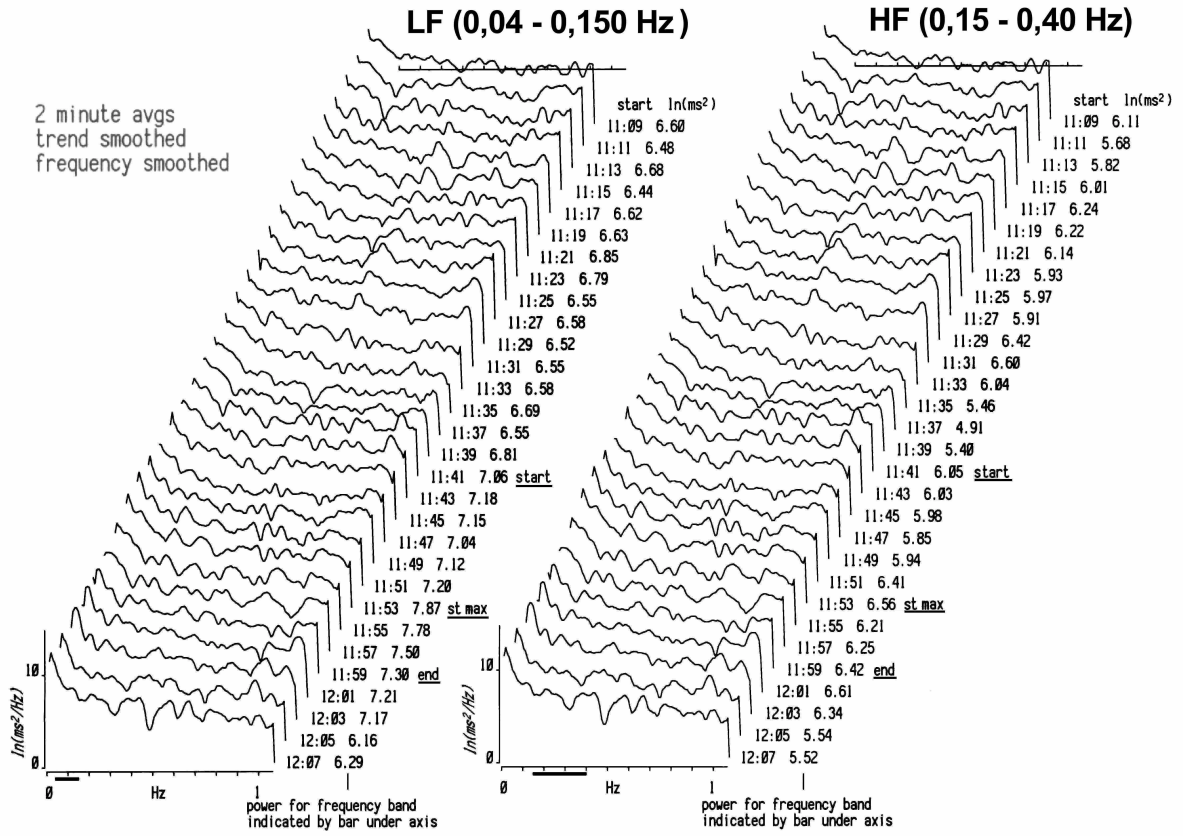


## Εικόνα 2





Εικόνα 3



## Επεξηγήσεις Εικόνων

**Εικόνα 1:** Οι τιμές της καρδιακής συχνότητας και των δεικτών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στη διάρκεια του χρόνου, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τα ισχαιμικά επεισόδια, χωρισμένα σε ημερήσια και νυχτερινά. Φαίνεται καθαρά ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά τη συμπεριφορά του LF, HF και του λόγου LF/HF. Η καρδιακή συχνότητα δείχνει παρόμοια συμπεριφορά ημέρα και νύχτα, αλλά οι τιμές τη νύχτα είναι χαμηλότερες.

Οι τιμές εκφράζονται ως  $\ln(\text{ms}^2/\text{Hz})$

P[n]- 2xη, πριν ( $n < 0$ ) και μετά ( $n > 0$ ) το ισχαιμικό επεισόδιο

P[s]- έναρξη του επεισοδίου, P[max]- χρόνος της μέγιστης κατάσπασης του ST, P[e]- τέλος του επεισοδίου.

**Εικόνα 2:** Οι τιμές της καρδιακής συχνότητας και των δεικτών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στη διάρκεια του χρόνου, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τα ισχαιμικά επεισόδια, χωρισμένα ανάλογα με τη τιμή της καρδιακής συχνότητας ( $\Delta\text{HR}$ ) πριν την έναρξη του επεισοδίου. Φαίνεται ότι στα ημερήσια ισχαιμικά επεισόδια με  $\Delta\text{HR} < 5$  σφύξεις ανά λεπτό δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές των δεικτών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Αντίθετα, στα νυχτερινά ισχαιμικά επεισόδια με  $\Delta\text{HR} < 5$  σφύξεις ανά λεπτό, παρατηρήθηκε μια βαθμιαία ενίσχυση του συμπαθητικού. Επιπλέον, η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται μετά την έναρξη του επεισοδίου, γεγονός που φαίνεται δευτερογενές. Η συμπεριφορά της ομάδας με  $\Delta\text{HR} > 5$  σφύξεις ανά λεπτό είναι παρόμοια με τη συμπεριφορά του συνολικού αριθμού των ισχαιμικών επεισοδίων (συντμήσεις όπως στην εικόνα 1).

**Εικόνα 3:** Χαρακτηριστικό παράδειγμα μεταβολών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας που σχετίζονται με ημερήσιο ισχαιμικό επεισόδιο του οποίου προηγείται αύξηση της καρδιακής συχνότητας πάνω από 5 σφύξεις ανά λεπτό. Φαίνονται καθαρά η μείωση του HF πριν το επεισόδιο, με την ελάχιστη τιμή 4 λεπτά πριν την έναρξη και η αύξηση του LF μετά την έναρξη η οποία φθάνει στη μέγιστη τιμή κατά την μέγιστη κατάσπαση του ST.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ**

### **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΚΟΠΟΛΑΜΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

#### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, παρουσιάζουν διαταραχές στην ισορροπία του ΑΝΣ (Wennerblom και συν, 2000). Αυτή περιλαμβάνουν μείωση του τόνου του ΠΣΜ ενώ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο και νοσηρότητα (Hayano και συν, 1990 – Schwartz και συν, 1988). Επιπλέον, συχνά της εμφάνισης ισχαιμίας προηγείται η απόσυρση του ΠΣΜ, αφού μελέτες έχουν δείξει ότι μεταβολές του τόνου του ΑΝΣ συνοδεύουν τις ισχαιμικές ΗΚΓ-φικές αλλαγές στις συνεχείς ΗΚΓ-φικές καταγραφές με το Holter (Goseki και συν, 1994).

Τα τελευταία χρόνια διάφορες εργασίες έχουν ασχοληθεί με τη διαδερμική χορήγηση σκοπολαμίνης, ανταγωνιστή των μουσκαρινικών υποδοχέων, η οποία σε χαμηλές δόσεις προκαλεί αύξηση της τονικής και αντανακλαστικής δραστηριότητας του ΠΣΜ. Αυτό έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στους μετεμφραγματικούς ασθενείς οι οποίοι φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη απόσυρση του ΠΣΜ έχουν και όσο μεγαλύτερου κινδύνου είναι, τόσο περισσότερο ωφελούνται (Bigger και συν, 1992). Ωστόσο η δράση της σκοπολαμίνης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο χωρίς επιπλοκές και χωρίς προηγούμενο έμφραγμα δεν έχει μελετηθεί.

Για τη προσέγγιση αυτή χρησιμοποιήσαμε αναίμακτες διαγνωστικές μεθόδους όπως τη συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24-ώρου η οποία έχει χρησιμοποιηθεί και σε προηγούμενες μελέτες (Deanfield, 1983 – Schang, 1977) για την αποκάλυψη μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν να μελετήσει την επίδραση της διαδερμικής χορήγησης σκοπολαμίνης στο ANΣ σε ασθενείς με σοβαρή ΣΝ. Εξετάσαμε το συνολικό ισχαιμικό φορτίο αυτών των ασθενών και τη συμπεριφορά των ΙΕ.

Τα ευρήματα της μελέτης θα δώσουν πληροφορίες για τη σκοπιμότητα της χορήγησης της σκοπολαμίνης ή και γενικότερα παρασυμπαθομιμητικών παραγόντων στη κλινική πράξη με σκοπό όχι μόνο τη τροποποίηση παραγόντων κινδύνου, όπως η απόσυρση του ΠΣΜ, αλλά και τη συμπτωματική βελτίωση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Μελετήσαμε 30 ασθενείς (15 άνδρες και 15 γυναίκες, μέσης ηλικίας  $58 \pm 6$  ετών) με γνωστή στεφανιαία νόσο 3 αγγείων, η οποία είχε αποδειχθεί αγγειογραφικά.

#### **α) Κριτήρια εισαγωγής.**

Όλοι οι ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- α) Ηλικία μικρότερη από 65 ετών.
- β) Πρόσφατα θετική δοκιμασία κοπώσεως (κατάσπαση ST > 1,5 mm) με σιωπηρή ή επώδυνη ισχαιμία.
- γ) Πάνω από 2 ΙΕ σε 24-ωρη συνεχή ΗΚΓ-φική καταγραφή.
- δ) Ικανοποιητική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (KE  $\geq$  40%).
- ε) Βασικός φλεβοκομβικός ρυθμός.

Εξαιρέθηκαν ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, χειρουργηθείσα στεφανιαία νόσο ή ιστορικό αγγειοπλαστικής. Επίσης από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με βαλβιδοπάθειες, μυοκαρδιοπάθειες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, ασθενείς που έφεραν μόνιμο τεχνητό βηματοδότη, είχαν διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής ή σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή τέλος βρίσκονταν σε ασταθή στηθάγχη.

#### **β) Η μεθοδολογία της μελέτης.**

Μετά τη πλήρη ενημέρωση των ασθενών για τους σκοπούς της μελέτης και αφού είχαμε τη συγκατάθεσή τους, διακόπταμε την αντιστηθαγχική αγωγή που ελάμβαναν. Έτσι για

3 ημέρες πριν τη μελέτη σταματούσαμε όλα τα φάρμακα, εκτός από την υπογλώσσια χορήγηση νιτροδών που δίδονταν για την ύφεση των στηθαγχικών επεισοδίων. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν επιτρεπόταν το κάπνισμα καθώς και οι τροφές που περιείχαν καφεΐνη.

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως και 24-ωρη φορητή συνεχή ΗΚΓ-φική καταγραφή. Προκειμένου η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή να είναι ικανοποιητικής ευαισθησίας, το αποτέλεσμα της καταγραφής των απαγωγών ελέγχονταν με τη δοκιμασία κόπωσης.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στη πρώτη ομάδα, στην οποία έλαβαν μέρος 20 ασθενείς, τοποθετήθηκε πίσω από τον λοβό του αυτιού ένα διαδερμικό σύστημα απελευθέρωσης σκοπολαμίνης. Το σύστημα αυτό (Transderm, Ciba – Geigy) επέτρεπε την απελευθέρωση 0,05 mg ανά ώρα σκοπολαμίνης. Στη δεύτερη ομάδα που περιελάμβανε 10 ασθενών χορηγήθηκε αντίστοιχο σύστημα με εικονικό φάρμακο. Αφού συμπληρώνονταν 24 ώρες από την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου πραγματοποιούσαμε μία δεύτερη 24-ωρη συνεχή ΗΚΓ-φική καταγραφή. Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης βρίσκονταν σε συνεχή ιατρική παρακολούθηση για την παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ δόθηκαν οδηγίες οι άρρωστοι να έχουν τον ίδιο βαθμό δραστηριότητας όλες τις ημέρες. Επιπλέον, μελετήσαμε 13 υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24-ωρη συνεχή ΗΚΓ-φική καταγραφή κατά ανάλογο τρόπο. Στον πίνακα I φαίνονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των αρρώστων που έλαβαν μέρος.

### **γ) Εκτίμηση της ΜΚΣ.**

Σ' όλα τα άτομα που έλαβαν μέρος εκτιμήσαμε τους δείκτες της ΜΚΣ. Η εκτίμηση της ΜΚΣ παρέχει έναν απλό και μη επεμβατικό τρόπο για να πάρουμε πληροφορίες για την ισορροπία μεταξύ ΣΜ και ΠΣΜ. Χρησιμοποιήθηκε καταγραφέας Marquette 3 διαύλων και η ανάλυση έγινε σε συσκευή Marquette (Marquette Electronics, Inc., Milwaukee, WI, USA). Κατά τη διάρκεια της ανάλυσης έγινε διόρθωση του ΗΚΓ-φήματος από τα τεχνητά παράσιτα και χαρακτηρίστηκαν οι συστολές. Οι φλεβοκομβικές συστολές των οποίων ο κύκλος δεν

διέφερε από τον προηγούμενο πάνω από 20% χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της ΜΚΣ.

Εκτιμήθηκαν τέσσερις παράμετροι της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου: το μέσο NN (mean NN), η σταθερή απόκλιση του μέσου όλων των φυσιολογικών NN διαστημάτων (SD), η τετραγωνική ρίζα του μέσου των τετραγώνων των διαδοχικών φυσιολογικών NN (rMSSD) και η αναλογία των NN διαστημάτων που διαφέρουν μεταξύ τους πάνω από 50 ms (pNN50).

**δ) Χαρακτηρισμός ΙΕ κατά τη διάρκεια της συνεχούς περιπατητικής ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής.**

Στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο μελετήσαμε τα ΙΕ που εμφάνιζαν κατά τη διάρκεια των ΗΚΓ-φικών καταγραφών που χρησιμοποιήθηκαν. Ως ΙΕ εκτιμήθηκε η περίοδος της πτώσης του ST με τα εξής χαρακτηριστικά:

α) Οριζόντια ή κατιούσα παροδική πτώση μεγαλύτερη ή ίση του 1 mm, διάρκειας τουλάχιστον 80 ms από το σημείο J και εφ' όσον το επεισόδιο διαρκούσε τουλάχιστον 60 sec.

β) Ως ανεξάρτητο ΙΕ θεωρήθηκε κάθε ένα που απείχε τουλάχιστον 60 sec από το προηγούμενο. Σε κάθε περίπτωση τα ακόλουθα στοιχεία χαρακτήριζαν κάθε ΙΕ:

1. Η διάρκεια του επεισοδίου.
2. Η καρδιακή συχνότητα 2 min πριν την έναρξη (τα ΙΕ χωρίσθηκαν σε τρεις ομάδες, σε αυτά στα οποία δεν παρατηρήθηκε αύξηση πριν την έναρξη, σε αυτά στα οποία η καρδιακή συχνότητα αυξανόταν 5-10 σφύξεις ανά λεπτό και σε αυτά στα οποία η αύξηση ήταν > 10 σφύξεις ανά λεπτό).
3. Η εμφάνιση ή όχι συμπτωμάτων.

Τέλος, μελετήσαμε την επίδραση της σκοπολαμίνης στα ΙΕ, ανάλογα με την ημερήσια ή νυχτερινή κατανομή τους στο 24-ωρο (ημερήσια θεωρήθηκαν αυτά που ήταν μεταξύ 8:00 και 11:59 και νυχτερινά εκείνα που ήταν μεταξύ 12:00 και 7:59).

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Χρησιμοποιήθηκαν τα κατά ζεύγη Student's t-test για να συγκρίνουν δεδομένα κανονικών κατανομών πριν και μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν οι τιμές του p ήταν μικρότερες του 0,05.

Επιπλέον αναλύσαμε τα ΙΕ ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα πριν την έναρξή τους. Τα χωρίσαμε σε τρεις κατηγορίες και τα εξετάσαμε σε σχέση με το φάρμακο με το κριτήριο  $\chi^2$ . Κατά ανάλογο τρόπο τα μελετήσαμε σχετικά με την ημερήσια ή νυκτερινή κατανομή τους.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη συμπλήρωσαν το πρωτόκολλο. Η σκοπολαμίνη ήταν σε όλους καλά ανεκτή και η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάστηκε ήταν ξηρότητα στόματος σε δύο γυναίκες.

### **Επίδραση της σκοπολαμίνης στους δείκτες της ΜΚΣ.**

Βρέθηκε ότι οι δείκτες της ΜΚΣ ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα των υγιών ατόμων (mean NN:  $733 \pm 132$  έναντι  $872 \pm 151$ ,  $p < 0,05$ , SD:  $33 \pm 13$  έναντι  $83 \pm 23$ ,  $p < 0,05$ , rMSSD:  $22,13 \pm 11$  έναντι  $39,95 \pm 23,12$ ,  $p < 0,05$ , pNN50:  $13,2 \pm 7,3$  έναντι  $26,7 \pm 9,12$ ,  $p < 0,05$  αντίστοιχα). Στον πίνακα II φαίνεται η επίδραση της σκοπολαμίνης στους δείκτες της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου. Είναι φανερό ότι μετά 24-ωρη χορήγηση του φαρμάκου οι δείκτες rMSSD και pNN50 - οι οποίοι σχετίζονται καλύτερα με τη δραστηριότητα του ΠΣΜ - αυξάνουν στατιστικώς σημαντικά στην ομάδα της σκοπολαμίνης, σε αντίθεση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου όπου δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές. Όμως, παρά την αύξηση που παρατηρούμε, οι τιμές της ΜΚΣ στους ισχαιμικούς ασθενείς εξακολουθούν να παραμένουν αρκετά χαμηλότερες από εκείνες των υγιών ατόμων.

### **Επίδραση της σκοπολαμίνης στα ΙΕ.**

Συνολικά κατεγράφησαν 292 ΙΕ, με μέση διάρκεια ανά ασθενή 128 λεπτών. Από τα επεισόδια αυτά τα 55 ήταν συμπτωματικά ενώ τα 237 σιωπηλά (81,1%). Μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ο αριθμός των ΙΕ μειώθηκε στα 161 με μέση διάρκεια ανά άρρωστο 49 λεπτά



( $p < 0,05$ ). Μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης ο αριθμός των σιωπηλών ΙΕ ήταν 150 (93,1%). Ενώ στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σκοπολαμίνη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη μέση διάρκεια του επεισοδίου αλλά και στον αριθμό και τη συνολική διάρκεια της ισχαιμίας, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές (συνολικός αριθμός ΙΕ από 287 σε 293,  $p = NS$ , συνολικός αριθμός σιωπηλών ΙΕ από 249 (86,7%) σε 239 (81,5%),  $p = NS$ , συνολική διάρκεια ΙΕ ανά ασθενή από 116 σε 109 λεπτά,  $p = NS$ ). Ωστόσο, η μέγιστη κατάσπαση του ST και η μέση καρδιακή συχνότητα κατά τη μέγιστη πτώση του ST δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε καμία από τις δύο ομάδες (για την ομάδα της σκοπολαμίνης από  $2,3 \pm 1,2$  mm σε  $2,1 \pm 1,4$  mm και από  $98 \pm 9$  σφύξεις ανά λεπτό σε  $94 \pm 12$  σφύξεις ανά λεπτό,  $p: NS$  - για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου από  $2,5 \pm 1,0$  mm σε  $2,3 \pm 0,9$  mm και από  $95 \pm 7$  σφύξεις ανά λεπτό σε  $96 \pm 10$  σφύξεις ανά λεπτό,  $p: NS$ ).

Από τα 237 σιωπηλά ΙΕ ποσοστό 78,1% ήταν ημερήσια ενώ το 21,9% ήταν νυκτερινά (πίνακας III). Η σκοπολαμίνη φαίνεται να μειώνει με παρόμοιο τρόπο τα ΙΕ αφού δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μετά την επίδραση του φαρμάκου ανάμεσα στα ημερήσια και τα νυκτερινά.

Επιπλέον βρέθηκαν 109 ΙΕ (45,9%) κατά τα οποία δεν παρατηρήθηκε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, 99 ΙΕ (41,7%) τα οποία παρουσίαζαν αύξηση 5-10 σφύξεις ανά λεπτό και 29 ΙΕ (12,2%) τα οποία εμφάνιζαν αύξηση  $>10$  σφύξεις ανά λεπτό. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σκοπολαμίνης σε κάποια από τις παραπάνω ομάδες ΙΕ (πίνακας IV).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση του ANΣ και των δεικτών της ΜΚΣ (Bigger και συν, 1992 – Huikuri και συν, 1999). Η αύξηση που βρήκαμε στους δείκτες στο πεδίο των συχνοτήτων και ιδιαίτερα του rMSSD και pNN50, μετά από χαμηλές δόσεις σκοπολαμίνης σε ασθενείς με ΣΝ είναι συμβατή με μία ενίσχυση της δράσης του ΠΣΜ

κατά τη διάρκεια του 24-ώρου. Αυτό συμφωνεί και με προηγούμενες εργασίες οι οποίες βρίσκουν ανάλογα αποτελέσματα σε φυσιολογικά άτομα (Vygidal και συν, 1990), σε μετεμφραγματικούς ασθενείς (Bigger και συν, 1992) καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Venkatesh και συν, 1996). Αυτοί οι δείκτες, αν και δεν φθάνουν τις φυσιολογικές τιμές μπορεί να σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση των ασθενών αυτών αφού παλαιότεροι ερευνητές σε ομάδες ασθενών με στεφανιαία νόσο έχουν αποδείξει κακή πρόγνωση όταν οι τιμές της ΜΚΣ είναι χαμηλές (Kleiger και συν, 1987).

Ο υποκείμενος μηχανισμός φαίνεται ότι είναι η εκλεκτική δράση των χαμηλών δόσεων σκοπολαμίνης στους προσυναπτικούς Μ<sub>1</sub>-υποδοχείς. Με αυτό τον τρόπο καταργείται η ανασταλτική τους επίδραση στους μετασυναπτικούς μουσκαρινικούς υποδοχείς που απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη. Αυτή η αύξηση του τόνου του ΠΣΜ πιθανώς έχει θετική επίδραση στους ασθενείς αυτούς αφού σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι προστατεύει έναντι του αιφνίδιου θανάτου.

#### **Επίδραση της σκοπολαμίνης στα ΙΕ.**

Από τα ευρήματά μας καταδεικνύεται ότι οι χαμηλές δόσεις σκοπολαμίνης μειώνουν όχι μόνο το συνολικό αριθμό αλλά και τη συνολική διάρκεια της ισχαιμίας που καταγράφηκε από τις περιπατητικές φορητές ΗΚΓ-φικές καταγραφές. Ο ακριβής μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο η σκοπολαμίνη ασκεί αντιϊσχαιμική δράση δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Βέβαια σύμφωνα με τα ευρήματά μας το φάρμακο μειώνει τη μέση καρδιακή συχνότητα, όμως το γεγονός ότι δεν προκαλεί μείωση της μέγιστης καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια του ΙΕ, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει κάποιος άλλος μηχανισμός δράσης. Προαναφέραμε σε προηγούμενο κεφάλαιο ότι σε πολλά ΙΕ παρατηρείται ενίσχυση του τόνου του ΣΜ ενώ κοινός μηχανισμός παθογένεσης είναι η απόσυρση του τόνου του ΠΣΜ. Πιθανώς η σκοπολαμίνη παρεμβαίνει στην απόσυρση του ΠΣΜ, την οποία εμποδίζει ως ένα βαθμό με αποτέλεσμα να μειώνεται η διάρκεια της παροδικής ισχαιμίας.

Αν και περιμέναμε να βρούμε κάποιες διαφορές σχετικά με την επίδραση του φαρμάκου ανάμεσα στα ημερήσια και νυκτερινά ΙΕ, όπου ο τόνος και η ισορροπία των δύο σκελών του ΑΝΣ διαφέρουν, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ

τους. Ανάλογα ευρήματα είχαμε όταν εξετάσαμε την επίδραση της σκοπολαμίνης στις ομάδες των ΙΕ ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα κατά την έναρξή τους. Αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι αν και η παθογένεση των ΙΕ έχει διαφορές, υπάρχει ένας κοινός μηχανισμός που είναι η απόσυρση του ΠΣΜ.

Η φαρμακολογική προσέγγιση μέσω της οποίας τροποποιείται η ισορροπία μεταξύ ΣΜ και ΠΣΜ με ενίσχυση του τόνου του ΠΣΜ μπορεί να αποτελέσει συμπληρωματική θεραπεία στην αντιμετώπιση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Αυτή η μελέτη δείχνει ότι σε ασθενείς με σοβαρή ΣΝ και χωρίς προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, η διαδερμική χορήγηση χαμηλών δόσεων σκοπολαμίνης προκαλεί αύξηση των δεικτών της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου. Επίσης μειώνει τον αριθμό και τη διάρκεια των ΙΕ, γεγονός που μπορεί να βελτιώνει τη πρόγνωση αυτών των αρρώστων. Η πιθανότητα αυτή μπορεί να οδηγήσει τη σκοπολαμίνη σε συμπληρωματική θεραπεία για τη μυοκαρδιακή ισχαιμία σε ασθενείς με ΣΝ.

### **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Οι ασθενείς μας έλαβαν σκοπολαμίνη μόνο για δύο ημέρες και δεν εκτιμήθηκε η δράση του φαρμάκου μακροπρόθεσμα. Επίσης αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πολύ λίγες στη μελέτη μας, θα πρέπει να εκτιμηθεί η ασφάλεια του φαρμάκου σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χορήγησης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ Ι:** Κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων

	<b>Ομάδα σκοπολαμίνης</b>	<b>Ομάδα εικονικού φαρμάκου</b>	<b>Ομάδα υγιών ατόμων</b>	<b>p</b>
Αριθμός	15	15	13	NS
Φύλο (άνδρες)	7	8	6	NS
Ηλικία (έτη)	57 ± 8	56 ± 7	56 ± 9	NS
Κλάσμα εξώθησης (%)	55 ± 2	55 ± 3	56 ± 2	NS

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ:** Επίδραση της σκοπολαμίνης στους δείκτες της ΜΚΣ συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου

	Ομάδα σκοπολαμίνης			Ομάδα placebo		
	Πριν	Μετά	P	Πριν	Μετά	P
Mean NN	708 ± 15	722 ± 8	NS	748 ± 9	738 ± 7	NS
SD	35 ± 4	41 ± 2	NS	32 ± 3	35 ± 5	NS
rMSSD	25 ± 6	38 ± 5	0,013	21 ± 3	24 ± 2	NS
pNN50	12 ± 3,2	22,3 ± 4	0,005	15 ± 5,2	17 ± 3,8	NS

**Πίνακας III:** Αναλογία των νυκτερινών και ημερήσιων ισχαιμικών επεισοδίων πριν και μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης και του εικονικού φαρμάκου.

	Ομάδα σκοπολαμίνης			Ομάδα εικονικού φαρμάκου		
	Ημερήσια	Νυκτερινά		Ημερήσια	Νυκτερινά	
Πριν	185 78,1%	52 21,9%	237 100%	190 76,3	59 23,6%	249 100%
Μετά	110 73,3%	40 26,6%	150 100%	196 82,01%	43 17,99%	239 100%
Συνολικός αριθμός	295 76,2%	92 23,7%	387 100%	386 79,1%	102 20,9%	488 100%

P:NS

**Πίνακας IV:** Αναλογία των ισχαιμικών επεισοδίων ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα κατά την έναρξή τους πριν και μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης και του εικονικού φαρμάκου.

	Ομάδα σκοπολαμίνης				Ομάδα εικονικού φαρμάκου			
	0	1	2		0	1	2	
Πριν	109 45,9%	99 41,7%	29 12,2%	237 100%	100 40,1%	105 42,1%	34 13,6%	249 100%
Μετά	63 42%	68 45,3%	19 12,6%	150 100%	102 42,6%	100 41,8%	37 15,4	239 100%
Συνολικός αριθμός	172 44,4%	167 43,1%	48 12,4%	387 100%	202 41,3%	205 42%	71 14,5%	488 100%

P:NS

0: Αύξηση καρδιακής συχνότητας < 5 σφύξεις ανά λεπτό

1: Αύξηση καρδιακής συχνότητας > 5 και < 10 σφύξεις ανά λεπτό

2: Αύξηση καρδιακής συχνότητας > 10 σφύξεις ανά λεπτό

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ**

### **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΚΟΠΟΛΑΜΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

#### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Τα ευρήματα της δοκιμασίας κόπωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι αποδεδειγμένο ότι έχουν θεμελιώδη σημασία για τον προσδιορισμό του κινδύνου αυτών των ασθενών για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (Deedwania και συν, 1994). Επιπλέον έχει καθιερωθεί να χρησιμοποιείται ως εξέταση η οποία εκτιμά το μέγεθος της αντιϊσχαιμικής δράσης και αποτελεσματικότητας των αντιστηθαγικών φαρμάκων στη κλινική πράξη.

Τα τελευταία χρόνια, όπως προαναφέραμε, δίδεται ιδιαίτερη σημασία στη μελέτη του ΑΝΣ στην ισχαιμική καρδιακή νόσο. Φάρμακα που επιδρούν στο ΑΝΣ και συγκεκριμένα μειώνουν τη δραστηριότητα του ΣΜ, όπως οι β-αναστολείς έχουν ευεργετική δράση στην ισχαιμία του μυοκαρδίου και αυξάνουν τον ουδό ισχαιμίας κατά τη δοκιμασία κοπώσεως.

Η σκοπολαμίνη, η οποία σε χαμηλές δόσεις δείχνει να ενισχύει το τόνο του ΠΣΜ, έχει χρησιμοποιηθεί ερευνητικά σε ασθενείς με ΣΝ στους οποίους φαίνεται ότι βελτιώνει τις διαταραχές του ΑΝΣ (Vybiral και συν, 1993). Σε αυτή τη διπλή, τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη εξετάσαμε αν η διαδερμική χορήγηση σκοπολαμίνης έχει επίδραση στην ικανότητα για άσκηση και στον ουδό της ισχαιμίας σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο συγκριτικά με ομάδα ασθενών που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

#### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Μελετήσαμε 25 ασθενείς (15 άνδρες, ηλικίας  $55 \pm 8$  ετών), με γνωστή ΣΝ τριών αγγείων και θετική δοκιμασία κοπώσεως ( $> 1,5$  mm κατάσπαση του ST με οριζόντια ή



κατιούσα φορά). Αποκλείστηκαν ασθενείς με παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου και εικόνα ουλής ή υπερτροφίας στο ΗΚΓ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές ρυθμού, κολπική μαρμαρυγή, μόνιμο τεχνητό βηματοδότη και διαταραχές κολποκοιλιακής ή ενδοκοιλιακής αγωγής. Στους ασθενείς διακόψαμε τα αντιστηθαγικά φάρμακα 3 ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα έλαβε θεραπεία με σκοπολαμίνη ενώ στην άλλη ομάδα χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε δοκιμασία κοπώσεως κατά την έναρξη της μελέτης. Ακολούθως στον καθένα τοποθετήθηκε ένα αυτοκόλλητο σύστημα χορήγησης από το οποίο στην ομάδα της σκοπολαμίνης απελευθερώνονταν διαδερμικώς σκοπολαμίνη με ρυθμό 0,05 mg ανά ώρα για τρεις ημέρες ενώ στην άλλη ομάδα το φάρμακο ήταν εικονικό. Σαράντα οκτώ ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης του φαρμάκου επαναλάβαμε τη δοκιμασία κοπώσεως. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση αφού ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης.

#### **Δοκιμασία κόπωσης.**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης με πρωτόκολλο κατά Bruce σε κυλιόμενο τάπητα Marquette Case 12. Καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας υπήρχε συνεχής καταγραφή του καρδιακού ρυθμού, συνεχή παρακολούθηση των απαγωγών II, V<sub>4</sub> και V<sub>5</sub> οι οποίες καταγράφονταν κάθε λεπτό. Στο τέλος κάθε σταδίου (κάθε 3 λεπτά), είχαμε καταγραφή ΗΚΓ-φήματος 12 απαγωγών και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι ενδείξεις για διακοπή της δοκιμασίας κόπωσης ήταν:

- 1) Προκάρδιο άλγος.
- 2) Κατάσπαση του ST > 0,3 mV με κατιούσα ή οριζόντια φορά.
- 3) Πτώση της αρτηριακής πίεσης  $\geq$  20 mmHg.
- 4) Σύμπλοκη κοιλιακή αρρυθμογένεση.
- 5) Ολοκλήρωση πρωτοκόλλου.
- 6) Επιθυμία του αρρώστου.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Χρησιμοποιήθηκαν τα κατά ζεύγη Student's t-test για να συγκρίνουν δεδομένα κανονικών κατανομών πριν και μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν οι τιμές του p ήταν μικρότερες του 0,05.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλοι οι άρρωστοι ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης. Δέκα πέντε ασθενείς έλαβαν σκοπολαμίνη, ενώ δέκα έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους (πίνακας I). Η σκοπολαμίνη ήταν καλά ανεκτή από όλους τους ασθενείς. Μόνο ένας ασθενής παρουσίασε ξηροστομία η οποία όμως δεν ήταν αιτία διακοπής του φαρμάκου.

Η μελέτη έδειξε ότι η συνολική διάρκεια της άσκησης αυξήθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση της σκοπολαμίνης. Αντίθετα η ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην πρώτη και τη δεύτερη δοκιμασία κοπώσεως.

Στην ομάδα της σκοπολαμίνης, πριν τη χορήγηση του φαρμάκου η δοκιμασία κοπώσεως διακόπηκε λόγω κατάσπασης του ST > 3 mm σε 11 ασθενείς. Μετά 48-ωρη διαδερμική χορήγηση του φαρμάκου, αυτό συνέβη μόνο σε 7 ασθενείς. Στους υπόλοιπους τέσσερις η δοκιμασία διακόπηκε λόγω κόπωσης. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 7 ασθενείς διέκοψαν τη δοκιμασία κόπωσης λόγω κατάσπασης του ST, γεγονός που δεν μεταβλήθηκε.

Η μέγιστη κατάσπαση του ST διαστήματος ήταν σημαντικά μικρότερη μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ενώ ο χρόνος άσκησης έως ότου εμφανισθεί στηθαγχικό ενόχλημα ή κατάσπαση ST >1 mm αυξήθηκε. Αντίθετα στην άλλη ομάδα τα παραπάνω δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Πριν τη χορήγηση σκοπολαμίνης, 4 ασθενείς διέκοψαν τη δοκιμασία με σύγχρονη εμφάνιση στηθαγχικού ενοχλήματος. Μετά την έναρξη του φαρμάκου σε 2 από αυτούς η έναρξη του πόνου καθυστέρησε και έτσι αυξήθηκε ο χρόνος της δοκιμασίας. Στους άλλους δύο ο χρόνος άσκησης δεν αυξήθηκε όμως η αιτία διακοπής δεν ήταν το στηθαγχικό ενόχλημα, το οποίο δεν εμφανίσθηκε αλλά η κόπωση.

Είναι χαρακτηριστικό ότι με τη χορήγηση σκοπολαμίνης κατά τη δοκιμασία κόπωσης ούτε η μέγιστη καρδιακή συχνότητα μεταβλήθηκε σημαντικά αλλά ούτε και η αρτηριακή πίεση. Κατά συνέπεια δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή στο διπλό γινόμενο που επιτεύχθηκε έως τη μέγιστη κόπωση ή έως την εμφάνιση ισχαιμίας. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση στην ομάδα της σκοπολαμίνης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως δεν διέφερε σημαντικά από αυτή του εικονικού φαρμάκου (πίνακας II).

Σε κανένα άρρωστο δεν παρατηρήθηκε πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης ή ανάσπαση του ST. Σε δύο αρρώστους παρατηρήθηκε κοιλιακή αρρυθμογένεση πριν τη χορήγηση σκοπολαμίνης η οποία αφορούσε στον έναν ασθενή ένα ζεύγος κοιλιακών έκτακτων συστολών και στον άλλο μονήρεις έκτακτες κοιλιακές συστολές. Μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης σε κανένα άρρωστο δεν παρατηρήθηκε κοιλιακή αρρυθμογένεση.

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενίσχυση του τόνου του ΠΣΜ που προκαλεί η χορήγηση σκοπολαμίνης σε χαμηλές δόσεις θα μπορούσε να είναι ευεργετική σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και οξύ έμφραγμα (Casadei και συν, 1993 – De Ferrari και συν, 1993). Ενδιαφέρον όμως, παρουσιάζει η δράση της όσον αφορά την ισχαιμία του μυοκαρδίου ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κοπώσεως όπου η σχέση μεταξύ των δύο σκελών του ΑΝΣ παίζει σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο.

Είναι γνωστό ότι κατά την άσκηση παρατηρείται απόσυρση του ΠΣΜ και ενίσχυση του ΣΜ (Rowell και συν, 1990 – Yamamoto και συν, 1992). Ωστόσο, σε παλαιότερες μελέτες υπάρχουν ενδείξεις για προκαλούμενη αγγειοδιαστολή, μέσω ενεργοποίησης των χολινεργικών ινών κατά τη διάρκεια της άσκησης (Sanders και συν, 1989).

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που μελετά την αντιισχαιμική δράση της σκοπολαμίνης στη δοκιμασία κόπωσης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο.

Τα ευρήματα που είχαμε έδειξαν ότι η σκοπολαμίνη σε χαμηλές δόσεις όταν χορηγείται διαδερμικά έχει αντιϊσχαιμικό αποτέλεσμα αφού βρήκαμε ότι ο χρόνος άσκησης έως την εμφάνιση κλινικής ή ΗΚΓ-φικής ισχαιμίας βελτιώθηκε σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο. Είναι φανερό ότι στην ομάδα της σκοπολαμίνης καθυστερεί η εμφάνιση ισχαιμίας αλλά και στηθάγχης και αυξάνεται ο συνολικός χρόνος άσκησης των ασθενών.

Επίσης βελτιώθηκαν και άλλοι δείκτες ισχαιμίας όπως η μέγιστη κατάσπαση του ST όπου φαίνεται μια μικρή μείωση στην ομάδα της σκοπολαμίνης. Αντίθετα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τα παραπάνω δεν μεταβλήθηκαν.

Είναι ωστόσο αξιοσημείωτο, ότι οι παραπάνω παράμετροι βελτιώθηκαν χωρίς να έχουμε στατιστικώς σημαντική μεταβολή και βελτίωση του διπλού γινομένου που επιτεύχθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης πριν και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Πιθανώς η αντιϊσχαιμική δράση της σκοπολαμίνης κατά την άσκηση οφείλεται στην επίδρασή της στον αγγειοκινητικό τόνο των στεφανιαίων αγγείων, μέσω της αλληλεπίδρασης του τόνου του ΣΜ και του ΠΣΜ.

Είναι γνωστό ότι η ακετυλοχολίνη στα φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία προκαλεί αγγειοδιαστολή, στα αθηροσκληρυντικά αγγεία όμως, στην περιοχή των στενώσεων προκαλεί αγγειοσύσπαση κατά την άσκηση (Berdeaux και συν, 1994). Αποτελούσε λοιπόν ερώτημα για τους ερευνητές η επίδραση των φαρμάκων που ενισχύουν τον τόνο του ΠΣΜ στην ισχαιμία του μυοκαρδίου. Στη δική μας μελέτη όπου βρήκαμε ότι οι χαμηλές δόσεις σκοπολαμίνης βελτιώνουν τον ισχαιμικό ουδό κατά τη δοκιμασία κόπωσης, υποθέτουμε ότι η δράση της στην άσκηση αφορά την ισορροπία των δύο σκελών του ΑΝΣ. Πιθανώς, είτε ενισχύεται η δράση του ΠΣΜ είτε μειώνεται η αύξηση του ΣΜ που παρατηρείται φυσιολογικά κατά την κόπωση. Επίσης μπορεί να βελτιώνεται η αιμάτωση των σκελετικών μυών μέσω αγγειοδιαστολής με την ενίσχυση του ΠΣΜ.

Δεν μπορέσαμε να εξετάσουμε την επίδρασή του φαρμάκου στη κοιλιακή αρρυθμιογένεση που προκαλείται κατά την άσκηση, αφού μόνο δύο άρρωστοί μας παρουσίασαν αρρυθμίες, αριθμός πολύ μικρός για να οδηγηθούμε σε συμπεράσματα.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η διαδερμική χορήγηση χαμηλών δόσεων σκοπολαμίνης, σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη στεφανιαία νόσο βελτιώνει τις παραμέτρους της άσκησης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης. Αυτό το αποτέλεσμα εκτός από τη δυνητική βελτίωση των συμπτωμάτων της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, οδηγεί πιθανότατα και σε βελτίωση της πρόγνωσης αυτών των ασθενών. Περαιτέρω έρευνα στο θέμα αυτό μπορεί να εκτιμήσει τη δράση της σκοπολαμίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας στη στεφανιαία νόσο.

**Πίνακας Ι:** Κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων

	<b>Ομάδα σκοπολαμίνης</b>	<b>Ομάδα ελέγχου</b>	<b>P</b>
<b>Αριθμός</b>	15	10	NS
<b>Φύλο (άνδρες)</b>	8	5	NS
<b>Ηλικία (έτη)</b>	54 ± 9	56 ± 2	NS
<b>Κλάσμα εξώθησης (%)</b>	56 ± 3	54 ± 2	NS
<b>Υπέρταση</b>	5	3	NS
<b>Σακχαρώδης διαβήτης</b>	4	3	NS

**Πίνακας II:** Επίδραση της σκοπολαμίνης στις παραμέτρους της δοκιμασίας κοπώσεως

	Ομάδα ελέγχου			Ομάδα σκοπολαμίνης		
	Πριν	Μετά	P	Πριν	Μετά	P
Διάρκεια άσκησης (sec)	298 ± 121	315 ± 135	NS	310 ± 142	365 ± 131	0,012
Διάρκεια έως κατάσπαση του ST σε 1mm (sec)	182 ± 63	192 ± 101	NS	167 ± 92	275 ± 98	0,001
Μέγιστη κατάσπαση του ST (mm)	2,72 ± 0,4	2,68 ± 0,3	NS	2,88 ± 0,5	2,32 ± 0,4	0,01
Μέγιστο επιτευχθέν γινόμενο Κ.Σ.χ ΑΠ	22340 ± 5649	22590 ± 4910	NS	21985 ± 6410	22046 ± 5942	NS
Κ.Σ.χ ΑΠ όταν έχουμε κατάσπαση ST κατά 1mm	15932 ± 3928	15325 ± 4310	NS	16425 ± 5293	16652 ± 5032	NS

Κ.Σ.: Καρδιακή συχνότητα

Α.Π.: Αρτηριακή πίεση

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ**

### **ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΧΑΜΗΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΣΚΟΠΟΛΑΜΙΝΗΣ**

#### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στο ρόλο του ΠΣΜ και του ΣΜ στην παθογένεια κοιλιακών αρρυθμιών καθώς και στον αιφνίδιο θάνατο. Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερδραστηριότητα του ΣΜ κατά την οξεία φάση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας έχει αρρυθμογόνο δράση (Rodrig και συν, 1990). Επιπλέον είναι γνωστό ότι ασθενείς με μειωμένο τόνο του ΠΣΜ και μειωμένα αντανακλαστικά του ΠΣΜ μετά από οξύ έμφραγμα έχουν αυξημένη επίπτωση αιφνίδιου θανάτου (Bigger και συν, 1992).

Ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο, εάν η φαρμακευτική ενίσχυση του τόνου του ΠΣΜ έχει σημαντική επίδραση στην κοιλιακή αρρυθμογένεση ασθενών με ισχαιμία μυοκαρδίου και στεφανιαία νόσο. Προηγούμενες μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η ενίσχυση του ΠΣΜ με παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα προστατεύει από δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες, ιδιαίτερα αυτών που προκαλούνται στην οξεία φάση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Έχει βρεθεί ότι η ηλεκτρική ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού, η χορήγηση οξοτρεμορίνης και η άσκηση σε πειραματικά μοντέλα με ζώα, έχουν προστατευτική επίδραση στην πρόκληση



κοιλιακής μαρμαρυγής (De Ferrari και συν, 1993). Σε ανθρώπους όμως κάτι τέτοιο δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις μελέτες (Mitrani και συν, 1999).

Είναι γνωστό ότι η ισχαιμία και η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΜ αποτελούν πυροδοτικούς μηχανισμούς για κοιλιακή αρρυθμιογένεση (Du και συν, 1999). Αντίθετα υπάρχουν μελέτες στις οποίες έχει βρεθεί ότι ο αυξημένος τόνος του ΠΣΜ αφ' ενός προστατεύει από σύμπλοκη κοιλιακή αρρυθμιογένεση (Airaksisen και συν, 1999), αφετέρου η ενίσχυσή του μπορεί να σταματήσει επιμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (Waxman και συν, 1977). Μελετήσαμε την επίδραση της διαδερμικής χορήγησης σκοπολαμίνης στην κοιλιακή αρρυθμιογένεση που εμφανίζουν ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Η χορήγηση χαμηλών δόσεων σκοπολαμίνης έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την τονική δράση του ΠΣΜ, όπως δείχνει η αύξηση που παρατηρείται στους δείκτες που εκφράζουν το ΠΣΜ (Vyrjidal και συν, 1990 – Casadei και συν, 1993).

Ο αρχικός σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί συνολικά η αντιαρρυθμική δράση της σκοπολαμίνης σε τέτοιους ασθενείς. Επιπλέον, μελετήσαμε την επίδραση του φαρμάκου στην κοιλιακή αρρυθμιογένεση ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι παροδικής ισχαιμίας.

### **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Μελετήσαμε 19 ασθενείς (10 άνδρες, ηλικίας  $56 \pm 7$  ετών) με γνωστή στεφανιαία νόσο τριών αγγείων και θετική για ισχαιμία δοκιμασία κοπώσεως ( $> 1,5$  mm κατάσπαση του ST διαστήματος με οριζόντια ή κατιούσα φορά).

Ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, χειρουργηθείσα στεφανιαία νόσο και ιστορικό αγγειοπλαστικής στεφανιαίου αγγείου εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Επίσης εξαιρέθηκαν ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ασταθή στηθάγχη, διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής και μόνιμο τεχνητό βηματοδότη. Όλοι οι άρρωστοι είχαν φυσιολογικό ΗΚΓ-φημα ηρεμίας.

Τα αντιστηθαγχικά φάρμακα των ασθενών που έλαβαν μέρος διακόπηκαν τρεις ημέρες πριν την έναρξη της μελέτης μας. Αρχικά, οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε 24-ωρη συνεχή φορητή ΗΚΓ-φική καταγραφή. Ακολούθως 10 ασθενείς έλαβαν αγωγή με σκοπολαμίνη μέσω του

διαδερμικού συστήματος που περιγράφηκε στα προηγούμενα κεφάλαια. Το διαδερμικό αυτό σύστημα επέτρεπε την απελευθέρωση σκοπολαμίνης με ρυθμό 0,05 mg ανά ώρα για τρεις ημέρες. Για καλύτερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μας, συγκρίναμε τα ευρήματά μας με αυτά μιας ομάδας 9 ασθενών στους οποίους είχε χορηγηθεί εικονική θεραπεία.

Αφού χορηγήθηκε το φάρμακο κατά αυτό τον τρόπο για 24 ώρες επαναλάβαμε την 24-ωρη συνεχή ΗΚΓ-φική καταγραφή. Η δραστηριότητα των ασθενών ήταν παρόμοια και στις δύο φάσεις της μελέτης. Στους ασθενείς δόθηκαν οδηγίες ώστε να έχουν την ίδια δραστηριότητα και τις δύο φορές και να πηγαίνουν την ίδια ώρα για ύπνο, την οποία έπρεπε να σημειώνουν.

**Δοκιμασία κοπώσεως:** Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κοπώσεως με κυλιόμενο τάπητα (Marquette CASE 12) χρησιμοποιώντας πρωτόκολλο Bruce. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας υπήρχε συνεχής ΗΚΓ-φική παρακολούθηση. Κριτήριο για θετική για ισχαιμία δοκιμασία, ήταν η οριζόντια ή κατιούσα κατάσπαση του ST  $\geq 0,2$  mm, για περισσότερο από 80 ms μετά το σημείο J.

**Συνεχής φορητή 24-ωρη ΗΚΓ-φική καταγραφή:** Χρησιμοποιήθηκε ΗΚΓ-φική παρακολούθηση με τρικάναλη συσκευή Marquette. Η θέση των ηλεκτροδίων τροποποιούνταν ανάλογα με τις καλύτερες καταγραφές ισχαιμίας στο ΗΚΓ της δοκιμασίας κοπώσεως.

Οι καταγραφές αναλύθηκαν σε συσκευή 8000 Laser Holter Analyser system (Marquette Electronics, Inc., U.S.A.) με ικανότητα κατάταξης των συμπλεγμάτων QRS ανάλογα με το αν ήταν φλεβοκομβικά ή όχι. Σαν ισχαιμικό επεισόδιο ορίσαμε τη παροδική κατάσπαση του ST διαστήματος, με οριζόντια ή κατιούσα φορά,  $> 1$  mm και τουλάχιστον για 80 ms από το σημείο J. Στις 24-ώρες ΗΚΓ-φικές καταγραφές εκτιμήσαμε: την έναρξη και το τέλος κάθε ΙΕ, τη διάρκεια, το χρόνο της μέγιστης κατάσπασης του ST και τον αριθμό των ΙΕ. Κάθε ΙΕ έπρεπε να απείχε χρονικά από το προηγούμενο ή το επόμενο τουλάχιστον 1 λεπτό.

Η κοιλιακή έκτοπη δραστηριότητα διαιρέθηκε σε μεμονωμένες πρώιμες κοιλιακές έκτακτες και σύμπλοκη κοιλιακή αρρυθμογένεση. Η τελευταία περιέλαβε διδυμίες, ζεύγη και συμπλέγματα τριών ή περισσότερων κοιλιακών έκτακτων συστολών σε σειρά. Κάθε

επεισόδιο κοιλιακής έκτοπης αρρυθμογένεσης θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με ισχαιμία εάν συνέβαινε κατά τη διάρκεια ή/και 5 λεπτά πριν ή μετά τη παροδική ισχαιμία.

## **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Χρησιμοποιήθηκαν τα κατά ζεύγη Student's t-test για να συγκρίνουν δεδομένα κανονικών κατανομών πριν και μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν οι τιμές του p ήταν μικρότερες του 0,05.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Οι δύο ομάδες των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά (Πίνακας I). Επίσης οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους, όσον αφορά τον αριθμό και την σοβαρότητα της ισχαιμίας και της κοιλιακής αρρυθμογένεσης που καταγράφηκε στο αρχικό Holter 24-ωρο ΗΚΓ-φημα.

Στην ομάδα που έλαβε αγωγή με σκοπολαμίνη καταγράφηκαν συνολικά 153 ΙΕ, μέσης διάρκειας επεισοδίων 110 λεπτά ανά ασθενή, τα οποία μετά τη χορήγηση του φαρμάκου μειώθηκαν σε 56, μέσης διάρκειας επεισοδίων 52 λεπτά ανά ασθενή ( $p < 0,02$  και  $p < 0,05$ , αντίστοιχα). Στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο βρέθηκαν 142 ΙΕ πριν και 138 μετά ( $p = NS$ ), ενώ η μέση διάρκεια των ΙΕ ανά ασθενή ήταν 124 λεπτά πριν και 109 μετά ( $p = NS$ ). Κανένα από τα ΙΕ δεν συνοδευόταν από ανάσπαση του ST.

Η επίδραση της σκοπολαμίνης στην κοιλιακή αρρυθμογένεση φαίνεται στον πίνακα II συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Φαίνεται ότι η σκοπολαμίνη δεν επιδρά σημαντικά στην κοιλιακή αρρυθμογένεση και δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρ' όλα αυτά, εάν μελετήσουμε την κοιλιακή αρρυθμογένεση ανάλογα με τη συσχέτισή της με τα παροδικά ΙΕ, παρατηρείται μείωση στις κοιλιακές αρρυθμίες που σχετίζονται με ισχαιμία. Αντίθετα δεν έχουμε σημαντικές μεταβολές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, στην ομάδα της σκοπολαμίνης ενώ πριν τη

χορήγηση του φαρμάκου 45 από τα 153 ΙΕ σχετίζονταν με κοιλιακή αρρυθμογένεση (29,4%), μετά το ποσοστό μειώθηκε σε 17,8%. Η αρρυθμογένεση αφορούσε συχνές πρώιμες κοιλιακές έκτακτες συστολές ( $> 4 / \text{min}$ ) ή ήταν σύμπλοκη.

Επίσης, σημειώνεται μια τάση μείωσης της σύμπλοκης κοιλιακής αρρυθμογένεσης μετά την χορήγηση σκοπολαμίνης, η οποία δεν παρατηρείται με το εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα 4 ασθενείς στην ομάδα της σκοπολαμίνης και 3 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνιζαν υψηλού βαθμού κοιλιακή αρρυθμογένεση με ζεύγη και 3 επεισόδια μη επιμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (έως 4 συστολές στη σειρά). Στην ομάδα της σκοπολαμίνης παρατηρήθηκε μία μείωση στα ζεύγη των κοιλιακών συστολών ανά ασθενή (από  $12 \pm 5$  σε  $5 \pm 2$ ) ενώ εξαφανίσθηκε η σύμπλοκη κοιλιακή αρρυθμογένεση (2 επεισόδια μη επιμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας). Σε όλους τους ασθενείς, εκτός από 2 της ομάδας της σκοπολαμίνης και 3 της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, οι κοιλιακές έκτακτες ήταν μονόμορφες.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η δραστηριότητα του ΣΜ ενέχεται στη γένεση κοιλιακών αρρυθμιών, ιδιαίτερα αυτών που σχετίζονται με ισχαιμία μυοκαρδίου και έμφραγμα. Αυτό σχετίζεται με την αυξημένη δραστηριότητα του ΣΜ κατά την ισχαιμία, η οποία είναι αρρυθμογόνος αλλά και με την αυξημένη απελευθέρωση νοραδρεναλίνης τοπικά στο μυοκάρδιο. Επιπλέον είναι γνωστό ότι η εκτομή του αριστερού αστεροειδούς γαγγλίου φαίνεται να προστατεύει στην εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής σε πειράματα με σκύλους με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (Schwartz και συν, 1984). Σε αυτό το δεδομένο βασίσθηκε η χρήση φαρμάκων τα οποία μειώνουν τη δράση του ΣΜ, όπως οι αναστολείς των β-υποδοχέων τα οποία αποδείχθηκαν αποτελεσματικά στην πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών και στη μείωση της επίπτωσης αιφνίδιου θανάτου, ιδιαίτερα σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.

Αντίθετα ο ρόλος του ΠΣΜ στη γένεση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών είναι λιγότερο ξεκάθαρος. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι το ΠΣΜ ασκεί προστατευτική δράση κατά την εισαγωγή κοιλιακής μαρμαρυγής σε πειραματικά μοντέλα. (De Ferrari και συν,

1992). Είναι γνωστό ότι το ΠΣΜ επιδρά άμεσα στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου π.χ. η απόσυρση του ΠΣΜ με χορήγηση ατροπίνης οδηγεί σε μείωση της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου (Prystowsky και συν, 1981). Το πιο σημαντικό όμως, είναι ότι δρα ανταγωνιστικά στον τόνο του ΣΜ αφού το μέγεθος της επίδρασής του στα παραπάνω εξαρτάται από το τόνο του ΣΜ που συνυπάρχει. Η αναστολή της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης από τους προσυναπτικούς μουσκαρινικούς υποδοχείς εκφράζει αυτό ακριβώς το γεγονός. Οι Vanoli και συν σε μία μελέτη σε σκύλους με έμφραγμα και ισχαιμία, βρήκαν ότι μέσω της ενεργοποίησης του ΠΣΜ, προστάτευαν το μυοκάρδιο από κοιλιακή μαρμαρυγή. Οι Waxman και συν με τον ίδιο τρόπο πέτυχαν διακοπή επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι κοιλιακή μαρμαρυγή στα πλαίσια οξέος εμφράγματος μπορεί να προληφθεί είτε με φαρμακολογική ενεργοποίηση των μουσκαρινικών υποδοχέων π.χ. χορήγηση οξοτρεμορίνης, είτε με την άσκηση, η οποία επίσης αυξάνει τον τόνο του ΠΣΜ. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν συμφωνούν και αναφέρουν ότι παρά την ενίσχυση του τόνου του ΠΣΜ, δεν παρατηρήθηκε αντιαρρυθμική δράση ή μείωση του αιφνίδιου θανάτου. Τα ευρήματα των κλινικών μελετών είναι συγκεχυμένα, ενώ οι Hull και συν υποστηρίζουν ότι η σκοπολαμίνη δεν προστατεύει από τον αιφνίδιο θάνατο παρά την ευεργετική δράση της στο ΑΝΣ.

Η ΜΚΣ και η μελέτη της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων είναι δείκτες όχι μόνο της δραστηριότητας του ΑΝΣ και της ισορροπίας μεταξύ του ΣΜ και του ΠΣΜ, αλλά και προγνωστικός δείκτης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία η σχέση της ΜΚΣ και της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων με την πιθανότητα εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμιογένεσης, η οποία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και έμφραγμα μυοκαρδίου είναι μικρότερη όσο μεγαλύτερη είναι η ΜΚΣ (Schwartz και συν, 1988).

Αν και υπάρχουν πειραματικές μελέτες που εκτιμούν την επίδραση της ενίσχυσης του ΠΣΜ σε σύμπλοκη κοιλιακή αρρυθμιογένεση κατά τη διάρκεια ισχαιμίας, δεν έχει μελετηθεί η αντιαρρυθμική δράση της διαδερμικής χορήγησης σκοπολαμίνης σε ασθενείς με μη επιλεγμένη στεφανιαία νόσο που παρουσιάζουν κοιλιακή αρρυθμιογένεση στο ΗΚΓ-φίμα 24-ώρου.

Είναι γνωστό ότι με τη χορήγηση του φαρμάκου έχουμε αύξηση των τιμών των δεικτών του ΠΣΜ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Kochiadakis και συν, 1996), εντούτοις δεν έχει διευκρινισθεί εάν αυτό αποτελεί προστατευτικό παράγοντα στην κοιλιακή αρρυθμογένεση που εμφανίζουν οι ισχαιμικοί άρρωστοι.

Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η συνολική κοιλιακή αρρυθμογένεση δεν μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε εικονική θεραπεία. Ωστόσο, η σκοπολαμίνη κατάφερε να ελέγξει όχι μόνο την παροδική ισχαιμία αλλά και τις αρρυθμίες που πυροδοτούνταν από αυτήν. Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι μειώθηκε όχι μόνο ο συνολικός αριθμός των ΙΕ αλλά και το ποσοστό των ΙΕ που σχετιζόνταν με κοιλιακή αρρυθμογένεση.

Αυτές οι παρατηρήσεις μπορούν να εξηγηθούν από την άμεση επίδραση του ΠΣΜ στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του ισχαιμούντος μυοκαρδίου, όπου είναι γνωστό ότι απόσυρση του ΠΣΜ με χορήγηση ατροπίνης οδηγεί σε μείωση της κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου. Επιπλέον, η ευεργετική δράση της ενίσχυσης του ΠΣΜ είναι εμφανής κυρίως όταν συνυπάρχει αυξημένος τόνος του ΣΜ, φαινόμενο που παρατηρείται σε συνθήκες ισχαιμίας. Άλλωστε, και οι προηγούμενες εργασίες στην βιβλιογραφία αφορούσαν κυρίως αρρώστους ή πειραματικά μοντέλα στα οποία μελετούσαν την προστατευτική αντιμαρμαρυγική δράση του ΠΣΜ κυρίως στα πλαίσια ισχαιμίας. Αν και ο μηχανισμός της προστατευτικής δράσης της σκοπολαμίνης στη κοιλιακή αρρυθμογένεση δεν είναι ξεκαθαρισμένος, φαίνεται ότι είναι κυρίως η αντιϊσχαιμική δράση που ασκεί παρά η άμεσα αντιαρρυθμική. Πρέπει να σημειωθεί μια τάση μείωσης της σύμπλοκης κοιλιακής αρρυθμογένεσης των αρρώστων αυτών, η οποία όμως εξαιτίας του μικρού αριθμού των περιστατικών για να επιβεβαιωθεί χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Τέλος, πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι εξετάζουμε την δράση ενός φαρμάκου μετά από βραχεία χορήγηση ενώ για την εξαγωγή συμπερασμάτων πρέπει να ερευνηθεί η μακροχρόνια χορήγησή του. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης μας ήταν ότι δεν είχαμε επίπεδα σκοπολαμίνης στο αίμα για να ελέγξουμε τη θεραπευτική δράση της.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η διαδερμική χορήγηση χαμηλών δόσεων σκοπολαμίνης σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη στεφανιαία νόσο που εμφανίζουν κοιλιακή αρρυθμογένεση δεν φαίνεται να την καταστέλλει. Ωστόσο, υπάρχει μια μείωση της κοιλιακής αρρυθμογένεσης που σχετίζεται με παροδικά ΙΕ εξαιτίας της αντιϊσχαιμικής δράσης του φαρμάκου.

## ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

Κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων ανά ασθενή

	<b>Ομάδα σκοπολαμίνης</b>	<b>Ομάδα ελέγχου</b>	
αριθμός	10	9	NS
Φύλο (άνδρες)	5	5	NS
Ηλικία (έτη)	56 ± 9	57 ± 4	NS
Κλάσμα εξώθησης (%)	55 ± 3	53 ± 9	NS
Υπέρταση	5	6	NS
Σακχαρώδης διαβήτης	7	9	NS



**Πίνακας II:** Επίδραση της σκοπολαμίνης στην κοιλιακή αρρυθμογένεση ανά ασθενή συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου

	Ομάδα σκοπολαμίνης		Ομάδα ελέγχου	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
Μέση Κ.Σ. (σφ./λεπτό)	88 ± 29	85 ± 21	91 ± 11	87 ± 16
Μέγιστη Κ.Σ. (σφ./λεπτό)	120 ± 22	122 ± 18	118 ± 14	128 ± 29
Ελάχιστη Κ.Σ. (σφ./λεπτό)	55 ± 18	52 ± 16	60 ± 18	58 ± 17
ΚΕΣ με ΙΕ	252 ± 163	176 ± 92*	273 ± 202	258 ± 182
ΚΕΣ χωρίς ΙΕ	154 ± 105	167 ± 99	201 ± 142	222 ± 158
ΙΕ που σχετίζονται με ΚΕΣ	45 (29,4%)	10 (17,8%)*	38 (26,7%)	39 (28,2%)

Κ.Σ.: Καρδιακή συχνότητα

\* : p < 0,05

Κ.Ε.Σ.: Κοιλιακές έκτακτες συστολές

ΙΕ: Ισχαμικό Επεισόδιο

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια δίδεται ιδιαίτερη σημασία στις διαταραχές που παρουσιάζει ο τόνος του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, ο ρόλος του στη παθογένεση των ισχαιμικών επεισοδίων δεν έχει πλήρως ξεκαθαρισθεί. Αν και μέχρι σήμερα στην ισχαιμική καρδιακή νόσο, έχουν χρησιμοποιηθεί φάρμακα που επιδρούν στο συμπαθητικό, π.χ. αναστολείς των β-υποδοχέων, δεν έχει διερευνηθεί αρκετά η δράση των φαρμάκων που δρουν στο παρασυμπαθητικό. Η παρούσα εργασία είχε τους παρακάτω δύο στόχους:

- 1) Να μελετήσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τη συμβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη παθογένεση των ισχαιμικών επεισοδίων.
- 2) Να εξετάσει την επίδραση της διαδερμικής χορήγησης σκοπολαμίνης - ενός φαρμάκου που σε χαμηλές δόσεις ενισχύει τον τόνο του παρασυμπαθητικού - ως θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με ισχαιμικά επεισόδια και ανεπίπλεκτη σταθερή στεφανιαία νόσο.

Στην πρώτη περίπτωση ερευνήσαμε την συμβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην παθογένεση των ισχαιμικών επεισοδίων, όπως αυτή εκφράζεται με τη βοήθεια της φασματικής ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Μελετήσαμε τις μεταβολές του LF, HF και LF/HF 10 λεπτά πριν, κατά τη διάρκεια και 10 λεπτά μετά, σε 110 ισχαιμικά επεισόδια. Παρατηρήσαμε ότι στη πλειοψηφία τους τα ημερήσια παρουσίαζαν μία αύξηση του λόγου LF/HF εξαιτίας μιας παρατηρούμενης απόσυρσης του παρασυμπαθητικού, η οποία ξεκινούσε πριν την έναρξη του ισχαιμικού επεισοδίου. Σε αντίθεση με τα ημερήσια, όλα τα νυκτερινά είχαν παρόμοια συμπεριφορά και έδειχναν αύξηση του λόγου LF/HF η οποία δεν οφειλόταν μόνο σε απόσυρση του παρασυμπαθητικού αλλά και σε ταυτόχρονη αύξηση του τόνου του συμπαθητικού. Αν και δεν είναι η μοναδική

αιτία, το αυτόνομο νευρικό σύστημα παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των περισσότερων ισχαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια του 24-ώρου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Η βαθμιαία απόσυρση του παρασυμπαθητικού φαίνεται να είναι κοινός παρανομαστής στα παραπάνω επεισόδια.

Για τη μελέτη του δεύτερου ερωτήματος εξετάσαμε την δράση της σκοπολαμίνης στα ισχαιμικά επεισόδια σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη σοβαρή στεφανιαία νόσο και διερευνήσαμε και τη δράση της στο αυτόνομο νευρικό σύστημα συγκριτικά με υγιή άτομα. Βρήκαμε ότι οι ασθενείς με σοβαρή ανεπίπλεκτη στεφανιαία νόσο είχαν σημαντικά χαμηλότερους δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Η διαδερμική χορήγηση σκοπολαμίνης αύξανε στατιστικά σημαντικά τους δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Επίσης, το φάρμακο μείωνε σημαντικά το συνολικό αριθμό και τη συνολική διάρκεια των ισχαιμικών επεισοδίων λεπτά ανά άρρωστο. Αντίθετα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές.

Επιπλέον, ερευνήσαμε την επίδραση της διαδερμικής χορήγησης σκοπολαμίνης στην ικανότητα για άσκηση και στον ουδό ισχαιμίας συγκριτικά με ένα εικονικό φάρμακο. Βρέθηκε ότι μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης η διάρκεια της άσκησης αυξήθηκε σημαντικά, βελτιώθηκε ο ουδός ισχαιμίας και μειώθηκε η μέγιστη κατάσπαση του ST κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.

Τέλος, μελετήσαμε την επίδραση χαμηλών δόσεων σκοπολαμίνης στην κοιλιακή αρρυθμιογένεση που εμφανίζουν ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Μελετήσαμε τον αριθμό και τη διάρκεια των ισχαιμικών επεισοδίων που παρουσίαζαν, το βαθμό της κοιλιακής αρρυθμιογένεσης, την οποία εξετάσαμε ανάλογα με το αν σχετιζόταν με ισχαιμία ή όχι. Αν και βρέθηκε σημαντική μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης εντούτοις η συνολική κοιλιακή αρρυθμιογένεση δεν μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση σκοπολαμίνης. Ωστόσο, εξαιτίας της μείωσης των ισχαιμικών επεισοδίων παρατηρήθηκε και μείωση της κοιλιακής αρρυθμιογένεσης που σχετιζόταν με αυτά

Τα παραπάνω αποτελέσματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η διαδερμική χορήγηση σκοπολαμίνης βελτιώνει τις διαταραχές της ισορροπίας του αυτόνομου σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο, γεγονός που πιθανώς οδηγεί σε βελτίωση της πρόγνωσης αυτών των ασθενών. Αν και αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική αντιϊσχαιμική θεραπεία σε τέτοιους ασθενείς.

## SUMMARY

Previous studies have suggested that patients with coronary artery disease have disturbances of the autonomic nervous system, which involve a reduction in parasympathetic tone. However, the precise role of autonomic nervous activity in the pathophysiology of myocardial ischemia is not clearly determined. Although the role of  $\beta$ -blockade in this field is well established, the effect of the drugs, which act in the parasympathetic branch, remains unknown.

The aim of this study was to investigate:

1. The changes in the autonomic nervous system activity that involve in the pathogenesis of ischemic episodes.
2. The effect of transdermal scopolamine – a drug that in small doses increases tonic and reflex vagal outflow in healthy volunteers – in myocardial ischemia and its role as an adjunctive treatment for ischemic heart disease.

Spectral analysis of heart rate variability was used to assess changes in the autonomic nervous system 10 min before, during and 10 min after 110 ischemic episodes in patients with stable coronary disease. In the most of diurnal episodes there was an increase in LF/HF ratio due to HF withdrawal that started before the onset of the ischemic episode. All nocturnal episodes also revealed an increase in the LF/HF ratio, which shows that the autonomic nervous system plays a significant role in triggering ischemic episodes.

We also assessed whether transdermal scopolamine increases vagal tone in patients with severe coronary artery disease in comparison with healthy individuals and whether it might have an antiischemic effect. We found that patients with severe coronary artery disease have decreased time domain indexes of heart rate variability compared with healthy subjects. Transdermal scopolamine increased time domain measures and reduced the total number of ischemic episodes and their total duration. Transdermal scopolamine also increased treadmill

exercise duration and the time to 1-min ST depression, while maximum ST depression was reduced.

Finally, we investigated the ventricular ectopic activity before and after treatment with transdermal scopolamine in patients with stable coronary disease. We also assessed the relationship between the ventricular arrhythmogenesis and myocardial ischemia. We did not find any difference in ventricular ectopic activity in the patients under scopolamine treatment. However, there was a significant reduction in transient ischemia in those patients that resulted in a reduction of ventricular ectopic activity related with ischemic episodes.

In conclusion, the transdermal administration of scopolamine causes an increase in the indices of heart rate variability in patients with severe but uncomplicated coronary disease. Scopolamine also reduced the incidence and duration of ischemic episodes and improved the exercise test parameters. However the long-term results of its administration remains to be evaluated.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Airaksinen KEJ, Ylitalo A, Niemela MJ, Tahvanainen KUO, Huikuri HV. Heart rate variability and occurrence of ventricular arrhythmias during balloon occlusion of a major coronary artery. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1000-1005.

Airaksinen KEJ, Ikaheimo MJ, Huikuri HV. Responses of heart rate variability to coronary occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1026-1030.

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1991; 213: 220-222.

Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88:180-185.

Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, Glasser SP, Young PM, MacCallum G, Gibson RS, Shook TL, Stone PH. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group. *Circulation* 1993 Jul; 88(1): 92-100.

Armour JA. Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. *Cardiovascular Research* 1999; 41:41-54.

Benhorin J, Banai S, Moriel M, Gavish A, Keren A, Stern S, Tzivoni D. Circadian variations in ischemic threshold and their relation to the occurrence of ischemic episodes. *Circulation* 1993; 87: 808-814.

Berdeaux A, Ghaleh B, Dubois-Rande JL, Vigue B, Drieu La Rochelle C, Hittinger L, Giudicelli JF. Role of vascular endothelium in exercise-induced dilation of large epicardial coronary arteries in conscious dogs. *Circulation* 1994; 89: 2799-2808.

Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottmann JN. Frequency domain measures of heart rate variability to assess risk after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-71.

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC. Correlations among time and frequency domain measures of heart rate variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-898.

Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario MIE, Apicella C, Nicolai E, Volpe M. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 273-284.

Bonner TI, Buckley NJ, Young AC, Brann MR. Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science* 1987; 237: 527-532.

Bristow DJ, Arai AE, Anselone CG, Pantely GA. Response to myocardial ischaemia as a regulated process. *Circulation* 1991; 84: 2580-2587.

Campbell S, Barry J, Rebecca GJ, Rocco MB, Nabel EG, Wayne RR, Selwyn AP. Active transient myocardial ischemia during daily life in asymptomatic patients with positive exercise tests and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986; 57(13): 1010-16.



Casadei B, Conway J, Forfar C, Sleight P. Effect of low doses of scopolamine on RR interval variability, baroreflex sensitivity, and exercise performance in patients with chronic heart failure. *Heart* 1996 Mar; 75(3):274-80.

Casadei B, Pipilis A, Sessa F, Conway J, Sleight P. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993 Aug; 88(2): 353-7.

Castelli WP. The new pathophysiology of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 60T-65T.

Cecchi A, Dovellini EV, Morchi F, Pucci P, Santoro GM, Fazzini PF. Silent myocardial ischemia during ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with effort angina. *Am J Cardiol* 1983; 51: 934-939.

Cerati D, Schwartz PJ. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69/5: 1389-1401.

Chierchia S, Muiesan L, Davies A, Balasubramian V, Gerosa S, Raftery EB. Role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of chronic stable angina. Implications for the mechanisms of action of b-blockers. *Circulation* 1990; 82(suppl II): II-71-II-81.

Coy K, Imperi A, Lambert C, Pepine C. Silent myocardial ischemia during daily activities in asymptomatic men with positive exercise test response. *Am J Cardiol* 1987; 59: 45-49.

Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Krinkler S, Morgan M. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983 Oct 1; 2(8353): 753-8.

Deedvania PC. Comparison of the prognostic values of ischemia during daily life and ischemia induced by treadmill exercise testing. *Am J Cardiol* 1994; 73:15B-18B.

De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M, Ukmar G, Vaga L, Patrono C, Schwartz PJ. Pharmacologic modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 283-290.

De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, Hull SS Jr, Schwartz PJ. Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993 Nov 1; 22(5): 1327-34.

De Ferrari GM, Vanoli E, Curcuruto P, Tommasini G, Schwartz PJ. Prevention of life-threatening arrhythmias by pharmacologic stimulation of the muscarinic receptors with oxotremorine. *Am Heart J* 1992; 124: 883.

Dibner-Dunlap ME, Eckberg DL, Magid NM, Cintron-Trevino NM. The long-term increase of baseline and reflexly augmented levels of human vagal-cardiac nervous activity induced by scopolamine. *Circulation* 1985 Apr; 71(4): 797-804.

Dilaveris PE, Zervopoulos GA, Psomadaki ZD, Michaelidis AP, Gialafos JE, Toutouzas PK. Assessment of time domain and spectral components of heart rate variability immediately before ischemic ST segment depression episodes. *PACE* 1996; 19: 1337-1345.

Du XJ, Cox HS, Dart AM, Esler MD. Sympathetic activation triggers ventricular arrhythmias in rat heart with chronic infarction and failure. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 919-929.

Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 285: 877-883.

Falk E. Stable versus unstable atherosclerosis: Clinical aspects. *Am Heart J* 1999; 138: S421-S425.

Ferrari R, Pepi P, Ferrari F, Nesta F, Beningo M, Visioli O. Metabolic derangement in ischemic heart disease and its therapeutic control. *Am J Cardiol* 1998; 82:2K-13K.

Forslund L, Hjemdahl P, Claes H, Eriksson SV, Bjokander I, Rehnqvist N. Prognostic implications of ambulatory myocardial ischemia and arrhythmias and relations to ischemia on exercise in chronic stable angina pectoris (the Angina Prognosis Study In Stockholm)-APSYS. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1151-1157.

Fox KM, Mulcahy DA. Circadian variation of the total ischemic burden and influence by b-blocking agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(suppl 5): S100-S104.

Fox K, Pool J, Vost J, Lubsen J. The effect of nisoldipine on the total ischemic burden: the results of the ROCKET study. *Eur Heart J* 1991; 12: 1263-1287.

Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-547.

Fujita m, Franklin D. Diurnal changes in coronary blood flow in conscious dogs. *Circulation* 1987; 76: 488.

Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. Presented at the 71st scientific sessions of the American Heart Association Dallas, Texas. *Circulation* 1999; 99:1132-1137.

Ginsburg R, Bristow MR, Davis K. Receptor mechanisms in the human epicardial coronary arteries. Heterogeneous pharmacological response to histamine and carbachol. *Circ Res* 1984; 55: 416-421.

Goseki Y, Matsubara T, Takahashi N, Takeuchi T, Ibukiyama C. Heart rate variability before the occurrence of silent myocardial ischemia during ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1994; 73: 845-849.

Gottlieb SO, Quyyang P, Mellitis ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in stable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-1216.

Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974 Jul; 34(1): 48-55.

Gunther H, Ostersprey A, Treis-Muller I, Eggeling T, Hopp HW, Hilger HH. The sensitivity of 24 h Holter monitoring and exercise testing for the recognition of myocardial ischemia: a comparative study. *Eur Heart J* 1988 Dec; 9 Suppl N: 46-9.

Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yohoyama K, Watanabe Y, Takata K. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217-1224.

Hedblad B, Juul-Moller S, Svensson K, Hanson BS, Isacsson SO, Janzon L, Lindell SE, Steen B, Johansson BW. Increased mortality in men with ST segment depression during 24-h

ambulatory long-term ECG recording. Results from prospective population study 'Men born in 1914' from Malmo, Sweden. *Eur Heart J* 1989; 10: 149-158.

Huikuri HV, Makikallio T, Airaksinen KE, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: A clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1878-83.

Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, De Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995 May 15; 91(10): 2516-9.

Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C Jr, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990; 82(suppl II): II-2-II-12.

Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischaemic injury. *Am J Pathol* 1981 Feb; 102(2): 241-255. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, The Multicenter Postinfarction Research Group. Heart rate variability: a variable predicting mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.

Klacke FJ. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis. Current clinical implication and continuing uncertainties. *JACC* 1983; 1: 31-41.

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.

Kochiadakis GE, Rombola AT, Kanoupakis EM, Zuridakis EG, Skolidis EI, Vardas PE. Effect of transdermal scopolamine on heart rate variability in patients with severe coronary heart disease. *PACE* 1996; 19 (Pt II): 1867-1871.

Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Boudoulas H. Effect of quinapril or metoprolol on circadian sympathetic modulation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1164-1169.

Krittayaphong R, Biles PL, Christy CG, Sheps DS. Association between angina pectoris and ischemic indexes during exercise testing and ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1996; 78: 266-270.

Lameris TW, De Zeeuw S, Alberts G, Boomsma F, Duncker DJ, Verdouw PD, Man in' t Veld AJ, Van den Meiracker. Time course and mechanism of myocardial catecholamine release during transient ischemia in vivo. *Circulation* 2000; 101: 2645-2650.

Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1249-56.

Lombardi F, Casalone C, Della Bella P. Global versus regional myocardial ischemia: Differences in cardiovascular and sympathetic responses in cats. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 14-23.

Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165-1170.

Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 1969; 217: 703-709.

Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Timmis AD. Influence of the autonomic nervous system on circadian patterns of myocardial ischaemia: comparison of stable angina with the early postinfarction period. *Br Heart J* 1994; 71:329-333.

Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Timmis AD Myocardial ischaemia and angina in the early post-infarction period: a comparison with patients with stable coronary artery disease. *Br Heart J* 1993; 70: 438-442.

Maseri A, Graham D, Hacked D. Pathogenesis of myocardial ischemia and angina. *JACC* 1988; 28-33.

McLenachan JM, Weidinger FF, Barry J, Yeung A, Nabel EG, Rocco MB, Selwyn AP. Relations between heart rate, ischemia, and drug therapy during daily life in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83: 1263-1270.

Millar-Groig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 7:133.

Mitrani RD, Kloosterman M, Huikuri H, Dylewski J, Atapattu S, Interian A, Castellanos A, Myerburg RJ. Muscarinic receptor stimulation with edrophonium hydrochloride does not elevate ventricular fibrillation thresholds in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 809-816.

Montano N, Cogliati C, Porta A, Pagani M, Malliani A, Narkiewicz K, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation* 1998; 98:1394-1399.

Mulcahy D, Purcell H, Patel D, Fox K. Asymptomatic ischaemia during daily life in stable coronary disease: relevant or redundant? *Br Heart J* 1994; 72:5-8.

Mulcahy D, Dakak N, Zalos G. Patterns and behavior of transient myocardial ischemia in stable coronary disease are the same in both men and women: A comparative study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1629- 1636.

Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel BE, Wilerson JT, Braunwald E, MILIS study Group. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313: 1315-1322.

Nolan J, Flapen Ad, Reid J, Neilson JM, Bloomfield P, Ewing DJ. Cardiac parasympathetic activity in severe uncomplicated coronary artery disease. *Br Heart J* 1994; 71: 515-520.

Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, Epstein SE, Quyyumi AA. Role of increases in heart rate in determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992 Nov 1; 20(5): 1092-8.

Parker JD, Testa MA, Jimenez AH, Tofler GH, Muller JE, Parker JO, Stone PH. Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease: importance of physical activity and increased cardiac demand. *Circulation* 1994; 89: 604-614.

Pedretti R, Colombo E, Sarzi Braga S, Caru B. Influence of transdermal scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993 Aug 15; 72(5): 384-92.



Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990; 82(Suppl): 1103-1113.

Pomidossi G, Saino A, Perondi R, Gregorini L, Alessio P, Rimini A, Omboni S, Zanchetti A, Mancina G. Impairment of the arterial baroreflex during symptomatic and silent myocardial ischemia in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1866-1872.

Prystowsky EN, Jackman WN, Rinkenberger RL, Heger JJ, Zipew DP. Effect of autonomic blockade on ventricular refractoriness and atrioventricular nodal conduction in humans. Evidence supporting a direct cholinergic action on ventricular muscle refractoriness. *Circ Res* 1981; 49: 511-518.

Quyyumi A, Mockus LJ, Wright Ca, Fox KM. Mechanisms of nocturnal angina pectoris: Importance of increased myocardial oxygen demands in patients with severe coronary artery disease. *Lancet* 1984; 2: 1207-1209.

Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-221.

Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): F62-F71.

Rocco MB, Nabel EG, Campbell S, Goldman L, Barry J, Mead K, Selwyn AP. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 1988; 78: 877-884.

Rowell LB, O' Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 1990; 69: 407-418.

Sanders JS, Mark AL, Ferguson DW. Evidence for cholinergically mediated vasodilation at the beginning of isometric exercise in humans. *Circulation* 1989; 79: 815-824.

Schang SJ Jr, Pepine DJ. Transient asymptomatic ST-segment depression during daily activity. *Am J Cardiol* 1977; 39: 396-402.

Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from the analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:969-79.

Schwartz PJ, Stone HL. Left stellectomy in the prevention of ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscience dogs with anterior myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 790-800.

Selwyn AP, Shea M, Deanfield JE, Wilson R, Horlock P, O' Brian HA. Character of transient ischemia in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 58: 21B-25B.

Taegtmeyer H, King L, Jones BE. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 54K-60K.

Tagusagawa M, Komori S, Umetani K, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, Sano S, Yin D, Ijiri H, Tamura K. Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina. *Heart* 1999; 82: 75-81.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.

Tofler GH, Czeisler CA, Rutherford J, Williams GH, Muller JE. Increased platelet aggregability after arising from sleep (abstr.) *J Am Col Cardiol* 1986; 7(Suppl A): 116A.

Townend JN, Littler WA. Cardiac vagal activity: a target for intervention in heart disease. *Lancet* 1995 Apr 15; 345(8955): 937-8.

Turton MB, Deegan T. Circadian variation of plasma catecholamine cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. *Clin Chim Acta* 1974; 55:389-397.

Tzivoni D, Butnaru A. Diagnostic accuracy of ST changes detected by exercise testing and ambulatory electrocardiographic monitoring in apparently healthy individuals. *Am Heart J* 1999; 137: 996-9.

Vaage-Nilsen M, Rasmussen V, Sorum C, Jensen G. ST-segment deviation during 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring and exercise test in healthy male subjects 51 to 75 years of age: The Copenhagen City Heart Study. *Am Heart J* 1999; 137: 1070-4.

Van Boven AJ, Brouwer J, Crijns HJ, Haaksma J, Lie KI. Differential autonomic mechanisms early morning and daytime transient myocardial ischaemia in patients with stable coronary artery disease. *Br Heart J* 1995 Feb; 73(2): 134-8.

Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991 May; 68(5): 1471-81.

Vardas PE, Kochiadakis GE, Manios EG, Kanoupakis EM, Zouridakis EG, Chlouverakis GI. Spectral analysis of heart rate variability before and during episodes of nocturnal ischaemia in patients with extensive coronary artery disease. *Eur Heart J* 1996; 17:388-393.

Venkatesh G, Fallen EL, Kamath MV, Conolly S, Yusuf S. Double blind placebo controlled trial of short term transdermal scopolamine on heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Heart* 1996 Aug; 76(2): 137-43.

Vybiral T, Glaeser DH, Morris A, Hess KR, Yang K, Francis M, Pratt CM. Effects of low dose transdermal scopolamine on heart rate variability in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993 Nov 1; 22(5): 1320-6.

Vyridal T, Bryg RJ, Maddens ME, et al. Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65: 604-8.

Yamamoto Y, Hughson RL, Nakamura Y. Autonomic nervous system responses to exercise in relation to ventilatory threshold. *Chest* 1992; 101: 206S-210S.

Yasue H, Matsuyama K, Koumoura K, Morkiami Y, Ogawa H. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. *Circulation* 1990; 81: 482-490.

Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha adrenergic receptor mediated coronary spasm. Documentation by coronary arteriography. *Am Heart J* 1976;91: 148-155.

Yeung AC, Raby KE, Ganz P, Selwyn AP. New insights into management of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1992; 70: 8G-13G.

Waxman MB, Wald RW. Termination of ventricular tachycardia by an increase in cardiac vagal drive. *Circulation* 1977; 56: 385-391.

Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, Hjalmarson A. Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart* 2000; 83: 290-294.