



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«Συνδυασμός Ρανολαζίνης-Αμιωδαρόνης έναντι
Αμιωδαρόνης στο χρόνο ανάταξης της πρωτοεμφανισθείσας
(new-onset) ή παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής και
εκτίμηση λειτουργικής συμπεριφοράς του αριστερού
κόλπου»**

Τσαναξίδης Π. Νικόλαος
Καρδιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την
απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα 2020

©2020 Νικόλαος Τσαναξίδης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής
Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή
των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1^{ος} Εξεταστής** **ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, επιβλέπων
- 2^{ος} Εξεταστής** **ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής
επιτροπής
- 3^{ος} Εξεταστής** **ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ**
Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μέλος τριμελούς
συμβουλευτικής επιτροπής
- 4^{ος} Εξεταστής** **ΙΣΑΑΚ ΑΗΛΟΝΙΔΗΣ**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
μέλος επταμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
- 5^{ος} Εξεταστής** **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΑΡΙΤΣΗΣ**
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μέλος επταμελούς
συμβουλευτικής επιτροπής
- 6^{ος} Εξεταστής** **ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ**
Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μέλος επταμελούς
συμβουλευτικής επιτροπής
- 7^{ος} Εξεταστής** **ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΜΠΑΡΓΙΩΤΑ**
Επίκουρος Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μέλος επταμελούς
συμβουλευτικής επιτροπής

Στους γονείς μου Παναγιώτη και Κυριακή

Στην αδελφή μου Στέλλα

Στη σύζυγο μου Μαρία

Στην κόρη μου Κυριακή

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Κολπική μαρμαρυγή αποτελεί σήμερα την πιο συχνή υπερκοιλιακή αρρυθμία και εμφανίζεται τόσο σε ασθενείς με δομικές διαταραχές του μυοκαρδίου όσο και σε ασθενείς χωρίς δομική μυοκαρδιακή νόσο. Η αρρυθμία αυτή είναι συχνότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς αλλά και σε πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθειες, καθώς και ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Σημαντική θέση μέχρι σήμερα, στην αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής κατέχει και η αμιωδαρόνη, τόσο στη διατήρηση του φλεβοκόμβου, όσο κυρίως στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής. Η χορήγησή της ενδοφλεβίως παρουσιάζει μεγάλη καθυστέρηση στο χρόνο ανάταξης αλλά και υψηλά ποσοστά αποτυχίας ανάταξης της αρρυθμίας αυτής. Σκοπός λοιπόν αυτής της μελέτης ήταν η επιπρόσθετη χορήγηση της ρανολαζίνης, ενός ισχυρού κολπο-εκλεκτικού αναστολέα του ρεύματος Na^+ για τη μελέτη του ποσοστού ανάταξης καθώς και του χρόνου ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής. Η ρανολαζίνη είναι ένα νέο σχετικά φάρμακο που πήρε έγκριση από τον παγκόσμιο οργανισμό φαρμάκων για την χρόνια σταθερή στηθάγχη μέσω κυρίως της αναστολής του όψιμου ρεύματος Na^+ , που αυξάνεται στην ισχαιμία, και την απορρέουσα από αυτό μείωση του ενδοκυττάριου Ca^{++} μέσω του ανταλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Μέσα από διάφορες σχετικές μελέτες και κατόπιν μέσα από στοχευμένες κλινικές και πειραματικές μελέτες βρέθηκε να κατέχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες κυρίως μέσω του λίαν κολπο-εκλεκτικού αποκλεισμού των διαύλων Na^+ μειώνοντας έτσι την αγωγιμότητα στο κολπικό μυοκάρδιο και αυξάνοντας την ανερέθιστη περίοδο. Η συγκεκριμένη μελέτη σύγκρινε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ρανολαζίνης-αμιωδαρόνης με αυτή τη αμιωδαρόνης ως

μονοθεραπεία στην ταχύτητα ανάταξης της προσφάτου ενάρξεως, παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Είναι επίσης γνωστό, ότι ακόμη και μετά από ταχεία ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό υπάρχει σημαντική μηχανική δυσλειτουργία του κολπικού μυοκαρδίου και ορίζεται ως «stunning» της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου. Στην παρούσα μελέτη υπολογίστηκαν συγκεκριμένοι δείκτες ανίχνευσης της λειτουργικής συμπεριφοράς του αριστερού κόλπου (LAEF και LAKE), στους ασθενείς και των δυο ομάδων, δηλαδή της ομάδας της ρανολαζίνης-αμιωδαρόνης έναντι της αμιωδαρόνης μόνο, σε ασθενείς που ανέταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι μετρήσεις έγιναν στις 6, στις 24 και 48 ώρες μετά την ανάταξη.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου σε όλους όσους βοήθησαν, στήριξαν και συνέβαλαν σε αυτή την προσπάθεια, αφιερώνοντας πολύτιμο χρόνο και ενέργεια, για την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Κυρίως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διδακτορικής αυτής διατριβής και μέντορά μου, Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη για τη συνεχή συμπαράστασή του από την αρχή και σε όλες τις φάσεις της μελέτης αλλά και γενικότερα στην επαγγελματική μου σταδιοδρομία.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου, στον Καθηγητή Καρδιολογίας και διευθυντή της Καρδιολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Λάρισας κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη, ο οποίος με την εμπειρία του και τις πολύτιμες συμβουλές του βοήθησε καθοριστικά στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Γρηγόριο Γιαμούζη για τον πολύτιμο συμβουλευτικό του ρόλο και τη στήριξή του για την περάτωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Δεν μπορώ να παραλείψω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής Επιτροπής.

Συγκεκριμένα, τους κ. Ισαάκ Αηδονίδη, Αν. Καθηγητή Ιατρικής Φυσιολογίας, τον οποίο θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα για την ουσιαστική συμπαράστασή του στη διεκπεραίωση αυτής της διατριβής,

αλλά και τη βοήθειά του σε μια σειρά μελετών που υλοποιήθηκαν με τη συμβολή του.

Επίσης τους κ. Κωνσταντίνο Μακαρίτση, Αν. Καθηγητή Παθολογίας, κ. Θεόδωρο Ελευθεριάδη, Αν. Καθηγητή Νεφρολογίας και κ. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα, Επ. Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, που θα κρίνουν τη διατριβή αυτή.

Το έργο αυτής της διδακτορικής διατριβής έχει συντελεστεί επίσης με τη βοήθεια των συναδέλφων ιατρών και του νοσηλευτικού προσωπικού της πανεπιστημιακής καρδιολογικής κλινικής, τους οποίους ευχαριστώ θερμά για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την υπεύθυνη της Γραμματείας του Καρδιολογικού τμήματος του Π.Γ.Ν. Λάρισας και της Ιατρικής σχολής Θεσσαλίας, κ. Ανθή Σίμου, για την πολύτιμη βοήθειά της και συμπαράσταση.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΤΣΑΝΑΞΙΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ *ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ*

<i>Όνοματεπώνυμο</i>	ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΑΝΑΞΙΔΗΣ
<i>Διεύθυνση</i>	40 ALBION STREET, WV1 3EB, WOLVERHAMPTON, UK
<i>Τηλέφωνο</i>	004407846333370, 6982474841
<i>Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο</i>	nikolas.tsanaxidis@nhs.net n.tsanaxidis@gmail.com

<i>Υπηκοότητα</i>	Ελληνική
-------------------	----------

<i>Ημερομηνία γέννησης</i>	18 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1982
<i>Τόπος Καταγωγής</i>	ΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ *ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ*

- Ημερομηνίες* Ιούνιος 2015 - Σήμερα
- Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση* Ιατρική σχολή Θεσσαλίας.

- Τίτλος* **Διδακτορική διατριβή**
« Συνδυασμός Ρανολαζίνης-Αμιωδαρόνης έναντι Αμιωδαρόνης στο χρόνο ανάταξης της πρωτοεμφανισθείσας (new-onset) ή παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και εκτίμηση λειτουργικής συμπεριφοράς του αριστερού κόλπου»

- *Ημερομηνίες* Σεπτέμβριος 2015 - Σεπτέμβριος 2016
- *Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση* Ιατρική σχολή Θεσσαλίας
- *Τίτλος* **Μεταπτυχιακές σπουδές**
“Σεμιναριακές Διαλέξεις. Πρωτοβάθμια περίθαλψη υγείας”
(M.Sc.)

- *Ημερομηνίες* Σεπτέμβριος 2000- Μάϊος 2007
- *Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση* Πανεπιστήμιο “PALACKI” Όλομουτς, Τσεχία
- *Βαθμός* Ιατρική σχολή
Λίαν Καλώς
Υποτροφία 4^{ου}, 5^{ου} και 6^{ου} έτους σπουδών

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- *Ημερομηνίες* 9/2019 έως Σήμερα
- *Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης* **NEW CROSS HOSPITAL,
HEART & LUNG TERTIARY CENTRE,
ROYAL WOLVERHAMPTON NHS TRUST, UK**
- *Τομείς ενασχόλησης* Interventional Cardiologist / TAVI Fellow

- *Ημερομηνίες* Μάρτιος 2018 έως Σεπτέμβριος 2019
- *Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης* **NEW CROSS HOSPITAL,
HEART & LUNG TERTIARY CENTRE,
ROYAL WOLVERHAMPTON NHS TRUST, UK**
- *Τομείς ενασχόλησης* Senior Interventional fellow

- *Ημερομηνίες* 22-01-2014 έως 27-02-2018
- *Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης* **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ**
- *Τομείς ενασχόλησης* Ειδικευόμενος Καρδιολογίας

- *Ημερομηνίες* 31-01-2013 έως 31-12-2013
- *Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης* **ST. BARTHOLOMEW’S & LONDON CHEST HOSPITAL
ROYAL LONDON TRUST, UK**
- *Τομείς ενασχόλησης* Senior House Officer in Cardiology(ST2)

- *Ημερομηνίες* 12-10-2012 έως 30-12-2013
- *Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης* **GEORGE ELIOT HOSPITAL, NUNEATON, UK**
- *Τομείς ενασχόλησης* Senior House Officer in Acute medical Unit and Cardiology(ST1/ST2)

- *Ημερομηνίες* 10-05-2010 έως 22-4-2012
- *Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης* **ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΤΕΡΙΝΗΣ**
- *Τομείς ενασχόλησης* Ειδικευόμενος παθολογίας

- *Ημερομηνίες* 06-2009 έως 03-2010
- *Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης* **ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ – ΚΕΝΤΡΟ ΥΓΕΙΑΣ ΓΟΝΝΩΝ**
- *Τομείς ενασχόλησης* Υπηρεσία Υπαίθρου

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Spontaneous coronary artery dissection in a patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy syndrome: a case report. **Nikolaos Tsanaxidis**, Sally Elshafie and Shahzad Munir; Cardiology Department, Heart and Lung Centre, New Cross Hospital, Royal Wolverhampton NHS Trust, UK. **Published in European Heart Journal - Case Reports** (2019) 3, 1–4 doi:10.1093/ehjcr/ytz136

Postoperative atrial fibrillation in patients with reduced ejection fraction heart failure undergoing cardiac surgery: ranolazine shortens time to conversion when added to amiodarone
V. Simopoulos¹, P. Gionga¹, D. Raptis¹, A. Hatziefthimiou², I. Skoularigis³, **N. Tsanaxidis³**, N. Tsilimingas¹, I. Aidonidis²,
¹Univ. of Thessaly, Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Univ. Hospital of Larissa - Larissa - Greece,²Univ. of Thessaly, Dept. of Physiology, School of Medicine - Larissa - Greece, ³University General Hospital of Larissa, Cardiology - Larissa – Greece
European Heart Journal (8/2017)

Ranolazine added to Amiodarone facilitates earlier conversion of atrial fibrillation compared to amiodarone-only therapy
N. Tsanaxidis, I. Aidonidis, G. Giamouzis, F. Triposkiadis, SS Daskalopoulou J. Skoularigkis (**Published in PACE journal 02/2017**)

ΣΥΝΕΔΡΙΑ (Ανακοινώσεις – Ομιλίες)

<p>Recovery of left atrial contractile dysfunction after conversion of atrial fibrillation with ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone Nikolaos Tsanaxidis¹, Isaac Aidonidis², Gregory Giamouzis², Filippos Triposkiadis², Ioannis Skoularigis² 3rd International Conference on Cardiovascular Diseases and Therapeutics April 01-02, 2020 Paris, France (Accepted abstract, due for presentation, poster)</p>
<p>Chronic Total Occlusions (CTO) workshop Heartlands, Birmingham N.Tsanaxidis (Παρουσίαση και σχολιασμός περιστατικών, 19/12/2019)</p>
<p>SyncVision and iFR Co-registration. N.Tsanaxidis (40th Panhellenic Congress of Cardiology, October 2019) (Ομιλία)</p>
<p>Real-world management of unconscious out-of-hospital cardiac arrest patients in a busy UK PPCI centre S Elshafie, N Tsanaxidis, S. Munir et. Al. (New Cross Hospital, Dudley Group of Hospitals, Walsall Hospitals, UK (Poster, Conference: ESC Acute Cardiovascular Care, Málaga, Andalucía Spain, March 2019)</p>
<p>Ranolazine Added to Amiodarone Facilitates Earlier Conversion of Atrial Fibrillation Compared to Amiodarone-Only Therapy University Hospital of Larissa, Cardiology Department University of Thessaly Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων Εργασίας 2018 N.Tsanaxidis, I. Aidonidis, G. Giamouzis, F. Triposkiadis, I. Skoularigis (Ομιλία)</p>
<p>Ranolazine-Amiodarone combination for conversion of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure N. Tsanaxidis¹, I. Aidonidis², A. Hatziefthimiou², G. Giamouzis¹, F. Triposkiadis¹, I. Skoularigis¹ 1. University General Hospital of Larissa, Cardiology, Larissa, Greece 2. Univ. of Thessaly, Dept. of Physiology, School of Medicine, Larissa (37th National Hellenic Conference 10/2017, poster presentation)</p>
<p>Acute Stent Thrombosis in a patient with recent PCI and SLE Case Presentation. N.Tsanaxidis, I. Skoularigis (Metsovo, ALPIC 2017) (Ομιλία)</p>
<p>Ranolazine accelerates termination of recent-onset atrial fibrillation when added to amiodarone: A single-center clinical study N. Tsanaxidis, I. Aidonidis, A. Hatziefthimiou, V. Simopoulos, G. Giamouzis, F. Triposkiadis, J. Skoularigis Λάρισα Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική (36ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ), 10/2015</p>

<p>Acute ranolazine plus amiodarone vs amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a prospective clinical study (Poster presentation ESC Congress 08/2015). N. Tsanaxidis, I. Aidonidis, A. Hatziefthimiou, G. Giamouzis, F. Triposkiadis, J. Skoularigis Λάρισα Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική</p>	
<p>Congress: The Effects of taking exercise in the glucose blood levels and the correlation with the BMI captain GKINTIKAS Stergios, MD, TSANAXIDIS Nikolaos, Dr, Major PAPAMICHAIL Maria, RN, Major KARAGIOZOPOULOS Thomas, MD 299 M.A.S.H., Veria, GREECE. (Ομιλία)</p>	
<p>Congress: Guillain-Barre syndrome due to west-Nile virus. Case study P. Savvoulidis, M.Katsamagka, E.Papamihalis, S. Giandikidis, H. Tsanikidis, M. Xafopoulou, S. Sarafidou, N. Kitsioulis, N. Tsanaxidis, H. Papadimitriou, Z. Diamantis Internal Medicine clinic of general Hospital of Katerini Neurological department of general hospital of Katerini Neurophysiological Lab-medical office (25th national neurological congress) 2011 (AA046)</p>	
<p>Congress: Patient with cerebellum ataxia as a consequence of west-Nile virus infection. Case study E. Papamihalis, M. Katsamagka, N. Kitsioulis, P. Savvoulidis, N. Tsanaxidis, X. Poulidou, M. Antoniou, G.Kladas, S. Giandikidis, H. Tsanikidis, Z. Diamantis 2011, ΔΑ14, 55 (11th national congress of Infectious diseases) (Ομιλία)</p>	
28-30/05/2007	<p>40th Annual Student Research Conference Endoscopic Radial Artery Harvesting for Coronary Artery Bypass Grafting Cardiothoracic surgery department Palacky University of Olomouc, N.Tsanaxidis, A. El Rahim Samara, R. Nasir (Ομιλία)</p>
29-30/05/2006	<p>39th Annual Student Research Conference Endoscopic venous Harvesting: Risk Factors and Post-operative complications Cardiothoracic surgery department Palacky University of Olomouc. N. Tsanaxidis, A. El Rahim Samara, R. Nasir (Ομιλία)</p>
0-31/05/2005	<p>38th Annual Student Research Conference Radial artery Harvesting: Techniques and Evaluation of Post-operative complications Cardiothoracic surgery department Palacky University of Olomouc. N. Tsanaxidis, A. El Rahim Samara, R. Nasir (Ομιλία)</p>

Διδακτικό έργο

- Διδασκαλία των μαθημάτων της καρδιολογίας και συγκεκριμένα των αντιστηθαγχικών φαρμάκων και φαρμάκων καρδιακής ανεπάρκειας στις ειδικότητες νοσηλευτών. (Πιστοποίηση από Υπουργείο Υγείας για τα έτη 2015 – 2018) Π.Γ.Ν. Λάρισα.
- Διδασκαλία σε βιβλιογραφική ενημέρωση όλης της καρδιολογικής ομάδας (2018 – 2019), συντονιστής του Journal Club στο New Cross Hospital, Heart & Lung Centre, Wolverhampton, UK
- Διδασκαλία για θέματα καρδιολογικά (research και audits) στα governance meetings (2018, 2019) του New Cross Hospital, Heart & Lung Centre, Wolverhampton, UK
- Διδασκαλία ειδικευομένων (FY1, FY2, CT1, CT2 και middle grades) σε καρδιολογικά θέματα στην κλινική, στα εξωτερικά ιατρεία και αμφιθέατρο/βιβλιοθήκη στο New Cross Hospital, Heart & Lung Centre, Wolverhampton, UK (2018 - 2020)

Memberships

- Editorial Board Member in Cardiology and Cardiovascular Research (CCR) Journal (Συντάκτης) - 2020
- Professional member of British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) – 2018
- Certified member of Cardiology in UK (Specialist Register) - 2018
- Professional member of European Association of Percutaneous Coronary Intervention (EAPCI) – 2017
- Member of European Society of Cardiology (ESC) – 2014

**«Συνδυασμός Ρανολαζίνης-Αμιωδαρόνης έναντι
Αμιωδαρόνης στο χρόνο ανάταξης της πρωτοεμφανισθείσας
(new-onset) ή παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής και
εκτίμηση λειτουργικής συμπεριφοράς του αριστερού
κόλπου»**

Τσαναζίδης Νικόλαος
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Σκουλαρίγκης Ιωάννης (επιβλέπων)**, Καθηγητής Καρδιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Τρυποσκιάδης Φίλιππος**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Γιαμούζης Γρηγόριος**, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολλική μαρμαρυγή θεωρείται η πιο συχνή υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία, η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων, μείωση της ποιότητας ζωής και συχνές νοσηλείες στα νοσοκομεία. Έχουν χρησιμοποιηθεί ως τώρα διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως η φαρμακευτική και η ηλεκτρική ανάταξη, ο έλεγχος συχνότητας ή η τεχνική καυτηριασμού με καθετήρα (catheter ablation).

Μεταξύ των φαρμάκων που έχουν ως τώρα χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της αρρυθμίας, η αμιωδαρόνη κατέχει σημαντική θέση στην ανάταξη της κολλικής μαρμαρυγής, ωστόσο εμφανίζει συχνά μεγάλη καθυστέρηση στον χρόνο ανάταξης της αρρυθμίας. Για το λόγο αυτό επιλέξαμε να συγκορηγήσουμε την αμιωδαρόνη με ρανολαζίνη, ένα νέο αντιστηθαγικό παράγοντα με ισχυρότερη κολλο-εκλεκτική ανασταλτική δράση του ρεύματος Na⁺, για να μελετήσουμε το χρόνο και τα ποσοστά ανάταξης. Επίσης θελήσαμε να συγκρίνουμε τη λειτουργική συμπεριφορά του αριστερού κόλπου σε ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό ρανολαζίνης-αμιωδαρόνης με εκείνην όσων έλαβαν μόνο αμιωδαρόνη, στους ασθενείς που ανέταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Στα πλαίσια μίας μονοκεντρικής, προοπτικής, τυχαιοποιημένης, μονής-τυφλής μελέτης εντάχθηκαν συνολικά 173 ασθενείς με παροξυσμική κολλική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα που πήραν για την ανάταξη της αρρυθμίας, με αναλογία κατανομής 1:1 ως προς τα φάρμακα των δύο σχημάτων. Η τυχαιοποίηση έγινε ως προς την αμιωδαρόνη (81 ασθενείς) και ως προς τον συνδυασμό αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης (92 ασθενείς). Από την ομάδα του συνδυασμού, η πλειοψηφία των ασθενών (90%) ανέταξε εντός 10–15 ωρών, ωστόσο μόνο το 10% της ομάδας της αμιωδαρόνης ανέταξε σε

αυτό το χρονικό διάστημα. Η ανάταξη της αρρυθμίας ήταν ταχύτερη στην ομάδα συνδυασμού ρανολαζίνης και αμιωδαρόνης συγκριτικά με εκείνη της μονοθεραπείας με αμιωδαρόνη, αποκαθιστώντας φλεβοκομβικό ρυθμό κατά μέσο όρο 10,8 ώρες νωρίτερα. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με υψηλότερο ποσοστό ανάταξης στην ομάδα της αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης έναντι μόνο της αμιωδαρόνης (92% και 58%, αντίστοιχα, $P < 0.001$). Από τις δυο ομάδες, 85 ασθενείς (41 έλαβαν αμιωδαρόνη, ενώ 44 αμιωδαρόνη-ρανολαζίνη) οι οποίοι είχαν αναταχθεί σε φλεβοκομβικό ρυθμό, υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική μελέτη για την εκτίμηση της λειτουργικής συμπεριφοράς του αριστερού κόλπου. Οι δείκτες που υπολογίστηκαν ήταν οι LAEF και LAKE. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στις 6 ώρες μετά την ανάταξη και ακολούθως στις 24 και 48 ώρες. Οι μετρήσεις ανέδειξαν άμεση υπεροχή του συνδυασμού, από τις πρώτες έξι ώρες μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι δείκτες αυτοί παρουσίασαν προοδευτική αύξηση στις 24 και 48 ώρες και στις δυο ομάδες ασθενών, σε ανάλογα των πρώτων μετρήσεων επίπεδα. Συμπερασματικά η συγχρόνηση αμιωδαρόνης και ρανολαζίνης ήταν ανώτερη της μονοθεραπείας με αμιωδαρόνη όσον αφορά τα ποσοστά και το χρόνο ανάταξης της προσφάτου ενάρξεως παροξυσμικής ή πρωτοεμφανισθείσας κοιλιακής μαρμαρυγής. Η ρανολαζίνη όταν συγχρηγήθηκε με αμιωδαρόνη αύξησε σημαντικά τις παραμέτρους LAEF και LAKE, γεγονός που υποδεικνύει τη σαφή βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular tachyarrhythmia, which has been associated with increased risk for stroke, reduced quality of life, and frequent hospital admissions. Management strategies of patients afflicted with recurrent AF typically include pharmacologic conversion to sinus rhythm, ventricular rate control, electrical cardioversion, or catheter ablation techniques in cases drug-resistant episodes.

Among medications used for the management of this arrhythmia, Amiodarone remains the first-line drug for conversion of recurrent AF paroxysms, however most commonly with significant delay. This is why we have chosen a combination therapy of amiodarone with ranolazine, a new antianginal agent, with strong atrial-selective inhibitory effect of Late Na⁺ channel, with a view to evaluate the conversion time and the conversion rate of AF. We have also planned to compare the function of the left atrium for patients that have received the combination therapy of ranolazine-amiodarone versus the patients who have received only amiodarone. To establish the role of this combination therapy, we enrolled 173 consecutive patients with paroxysmal AF. The patients were divided into two groups regarding the therapeutic scheme they have received for cardioversion, with 1:1 distribution ratio. Patients were randomized to amiodarone (n = 81), or amiodarone plus ranolazine (n = 92). The amiodarone-ranolazine group compared with the amiodarone-only group showed significantly shorter time to conversion (10.8 hours earlier) and higher conversion rate at 24 hours (92% vs 58%, p<0.001). From the two groups, 85 patients (41 received amiodarone and 44 received amiodarone-ranolazine) which have been cardioverted to sinus rhythm, were investigated with echocardiogram to assess left atrial

function. The two parameters that we have assessed were, LAEF (Left Atrial Ejection Force) and LAKE (Left atrial kinetic energy). Measurements took place at 6 hours post cardioversion and subsequently at 24 and 48 hours. Measurements showed significant superiority on the combination therapy group immediately at the first 6 hours post AF cardioversion to sinus rhythm. These parameters showed progressive increase at the 24 and 48 hours in both groups in proportion to the initial values. In conclusion, our data suggest that the combination therapy (amiodarone-ranolazine) was superior to a single therapy (amiodarone) regarding the time to conversion and the conversion rate of paroxysmal AF. Also, when ranolazine was combined with amiodarone it achieved significant increase of LAEF and LAKE parameters. This indicates significant improvement of left atrial systolic function post AF cardioversion.

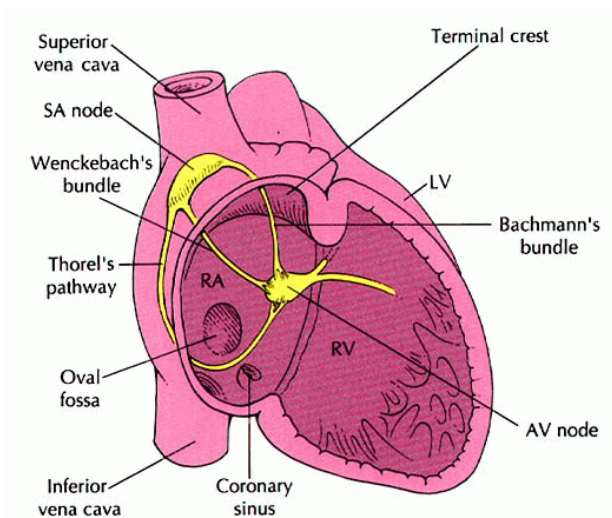
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	20
Πρόλογος.....	5
Ευχαριστίες.....	7
Βιογραφικό σημείωμα.....	9
Περίληψη.....	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	21
Βασική ηλεκτροφυσιολογία αυτοματικών και μή-αυτοματικών καρδιακών κυττάρων.....	22
Κολπική μαρμαρυγή.....	30
Μηχανισμοί δράσης αντιαρρυθμικών φαρμάκων.....	34
Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της αμιωδαρόνης.....	35
Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της ρανολαζίνης.....	37
Φαρμακοκινητική της αμιωδαρόνης.....	42
Φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης.....	42
Δείκτες συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου.....	43
Μηχανική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής - Κολπική μηχανο-ηλεκτρική αναδιαμόρφωση.....	44
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	46
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	47
ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ.....	48
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	55
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	64
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	69
ΣΥΝΟΨΗ.....	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	71

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Βασική ηλεκτροφυσιολογία αυτοματικών και μή-αυτοματικών καρδιακών κυττάρων

Ηλεκτρικό σύστημα αγωγιμότητας

Οι οδοί αγωγιμότητας του ερεθίσματος που παράγεται στα αυτοματικά κύτταρα του φλεβοκόμβου (SA node, sinoatrial) αποτελούνται από εξειδικευμένα κύτταρα ταχείας μετάδοσης του εκπολωτικού κύματος (ενδοκολπικά δεμάτια αγωγιμότητας, Wenckebach/Thorel/Bachmann) (Εικ. 1). Το κύμα εκπόλωσης φτάνει στον κολποκοιλιακό κόμβο όπου μειώνεται η ταχύτητα μετάδοσής του, γεγονός αναγκαίο για τον συγχρονισμό της αιμοδυναμικής λειτουργίας μεταξύ κόλπων και κοιλιών. [1]

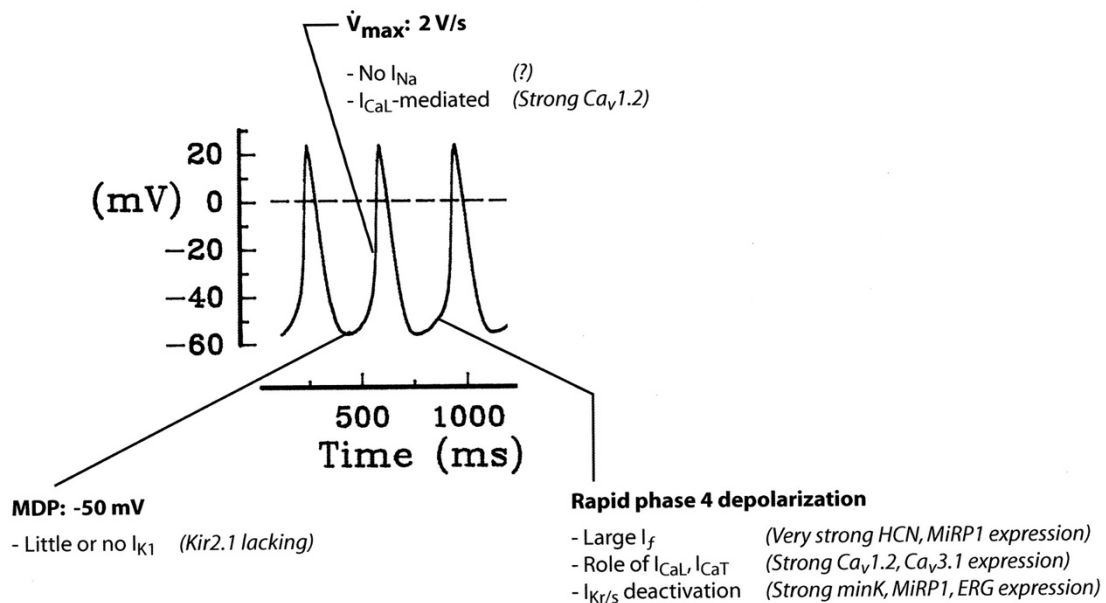


Εικ. 1. Με κίτρινο απεικονίζονται οι οδοί αγωγιμότητας του ερεθίσματος που παράγεται στα κύτταρα του φλεβοκόμβου (SANode) και μεταδίδεται διαμέσου των κόλπων και του κολποκοιλιακού κόμβου (AV node) μέχρι τις τελικές απολήξεις των ινών Purkinje. Με κόκκινο απεικονίζεται το μυοκάρδιο και τα μεγάλα αγγεία.

Ιοντικοί μηχανισμοί αυτοματικών κυττάρων

Η εκπόλωση παράγεται στα αυτοματικά κύτταρα του φλεβοκόμβου (SA node, sinoatrial node) και διαδίδεται μέσω του καρδιακού ηλεκτρικού συστήματος (εξειδικευμένα κύτταρα χαμηλών αντιστάσεων) σε ολόκληρο το μυοκάρδιο (Εικ. 2). Ο αυτοματικός μηχανισμός οφείλεται στο βραδύ ρεύμα νατρίου (I_f , funny current) και στο παροδικό ρεύμα ασβεστίου (I_{CaT} , transient calcium current). Από τα ρεύματα αυτά αλλά και το ακετυλοχολινο-εξαρτώμενο ρεύμα καλίου (I_{KAch}) ρυθμίζεται η κλίση της διαστολικής εκπόλωσης, η οποία αντανακλά την φλεβοκομβική συχνότητα. Εφόσον επιτευχθεί το κατωφλικό δυναμικό (ουδός), τότε ενεργοποιούνται οι τασεο-εξαρτώμενοι τύπου διυδροπυριδίνης διάυλοι ασβεστίου (I_{CaL} , long-lasting), οι οποίοι ευθύνονται για την κλίση της εκπολωτικής φάσης 0 των φλεβοκομβικών κυττάρων, η οποία αντανακλά την ταχύτητα της διαμεμβρανικής-διακυτταρικής μετάδοσης του σήματος. Η επαναπόλωση στα κύτταρα αυτά γίνεται μέσω της εξόδου καλίου (I_{Kr}), ρεύμα το οποίο επίσης επηρεάζει την κλίση της διαστολικής εκπόλωσης και άρα της καρδιακής συχνότητας. Τα κύτταρα αυτά έχουν ηλεκτροθετικότερα δυναμικά ηρεμίας από τα κολπικά και κοιλιακά κύτταρα ($-50mV$). [1,2]

SA Node



Εικ. 2. Δυναμικά δράσης φλεβοκομβικών κυττάρων (SA node, sinoatrial). Το ρεύμα I_f ευθύνεται κυρίως για τον αυτοματικό μηχανισμό.

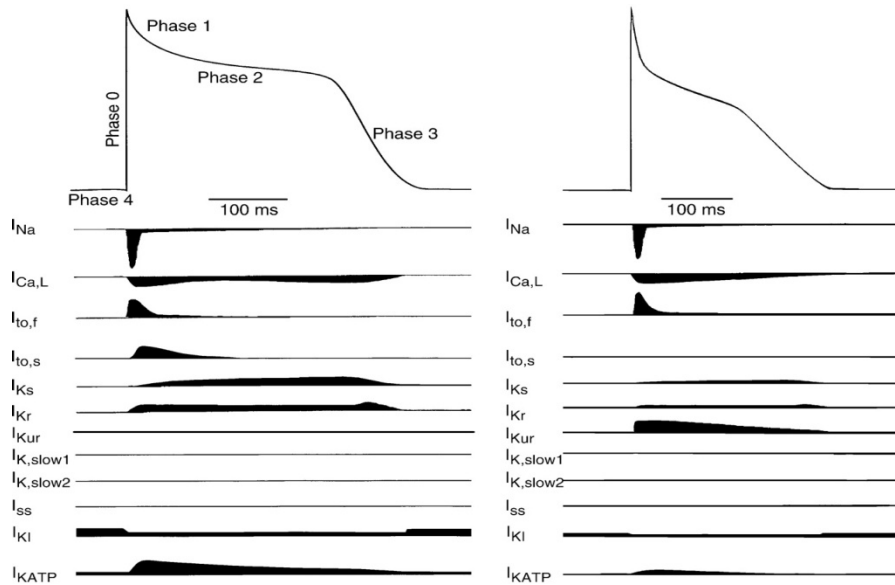
Φάσεις δυναμικών δράσης και ιοντικά ρεύματα σε κοιλικά και κοιλιακά μυοκύτταρα (μη αυτοματικά)

Τα μυοκαρδιακά κύτταρα εκτός του συστήματος αγωγιμότητας δεν έχουν αυτοεκπολωτικούς μηχανισμούς σε κανονικές συνθήκες. Όμως σε καταστάσεις, όπως ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, μπορούν να εμφανίσουν ανώμαλο αυτοματισμό (π.χ. επιταχυνόμενος ιδιοκοιλιακός ρυθμός σε έμφραγμα του μυοκαρδίου). [3-7]

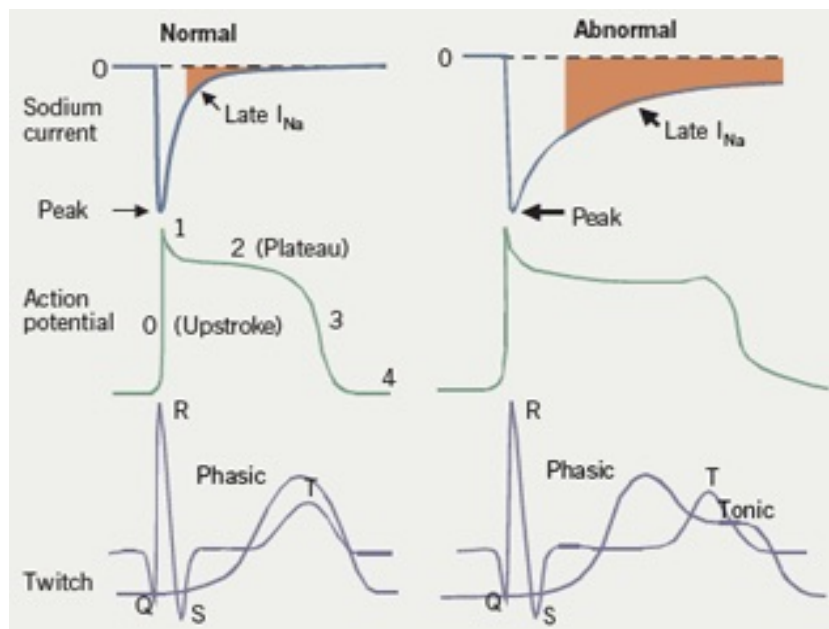
Όταν το κύμα εκπόλωσης φτάσει σε μη αυτοματικά κοιλικά ή κοιλιακά κύτταρα τότε ανοίγουν οι τασεο-εξαρτώμενοι διάυλοι νατρίου (I_{Na}), οι οποίοι ευθύνονται για τη φάση 0 στα αντίστοιχα δυναμικά δράσης (Εικ. 3). Ακολουθεί η φάση 1 του δυναμικού ενέργειας (αρχική ταχεία επαναπόλωση) η οποία οφείλεται στην απενεργοποίηση των διαύλων νατρίου (I_{Na}) και την ενεργοποίηση του βραδέως παροδικού ρεύματος εξόδου καλίου (I_{to} , transient outward potassium current channel). Το I_{to}

αποτελείται από το ταχύ ρεύμα (Ito fast) το οποίο είναι ευαίσθητο στην 4-αμινοπυριδίνη, και το βραδύ ρεύμα (Ito slow) το οποίο εξαρτάται από το ασβέστιο (Εικ. 3). Η μείωση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης από την ενεργοποίηση του Ito ενεργοποιεί τους ICaL και εν μέρει το όψιμο ανορθωτικό ρεύμα εξόδου καλίου (IKr, rapid delayed rectifier potassium current), με αποτέλεσμα την εξισορρόπηση του δυναμικού (οροπέδιο, φάση 2). Στη διάρκεια της φάσης αυτής φαίνεται να συμβάλλει επίσης το όψιμο ή συνεχές ρεύμα νατρίου (INaL, late or persistent sodium current), ένεκα εν μέρει της μη απενεργοποίησης των διαύλων του INa σε κόλπους και κοιλίες. Η διατήρηση του ρεύματος νατρίου καθ' όλη τη διάρκεια της συστολής μέσω του INaL παρατείνει τη φάση του οροπεδίου του δυναμικού ενέργειας και είναι ένας από τους καθοριστές του QTc διαστήματος (Εικ. 4). [8,9] Ειδικότερα, στα κολπικά κύτταρα το ρεύμα IKur (ultra-rapid potassium current) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη διάρκεια του οροπεδίου αλλά και της βραχύτερης διάρκειας του δυναμικού συνολικά.

Η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, κυρίως μέσω των υποδοχέων της ρυανοδίνης του ενδοπλασματικού δικτύου (ασβέστιο-επαγόμενη απελευθέρωση ασβεστίου), οδηγεί στη μείωση του ρεύματος ICaL λόγω αυξημένης ενδοκυττάριας ηλεκτροθετικότητας (negative feedback), με συνέπεια να υπερτερεί η έξοδος καλίου μέσω των IKr/s επιταχύνοντας έτσι την επαναπόλωση (Φάση 3). Στη μείωση του ICaL όμως συμβάλλει και η ενεργοποίηση του ICaK (calcium-activated potassium current) από την αύξηση του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα. Αποτέλεσμα η βράχυνση του οροπεδίου διαμέσου της οποίας περιορίζεται η είσοδος ασβεστίου στο κύτταρο.



Εικ. 3. Ενδοκαρδιακά δυναμικά δράσης κοιλιακών (αριστερά) και κοιλικών κυττάρων (δεξιά) με τις αντίστοιχες φάσεις και την διακίνηση των ιοντικών ρευμάτων που τις προκαλούν. Βασικές διαφορές είναι η μεγαλύτερη διάρκεια επαναπόλωσης και ανερεθίστου περιόδου στις κοιλίες και η μικρότερη ταχύτητα της φάσης 3 στους κόλπους.



Εικ. 4. Το όψιμο ρεύμα Νατρίου. Τροποποιημένο από John Camm, Br J Cardiol, 2008)

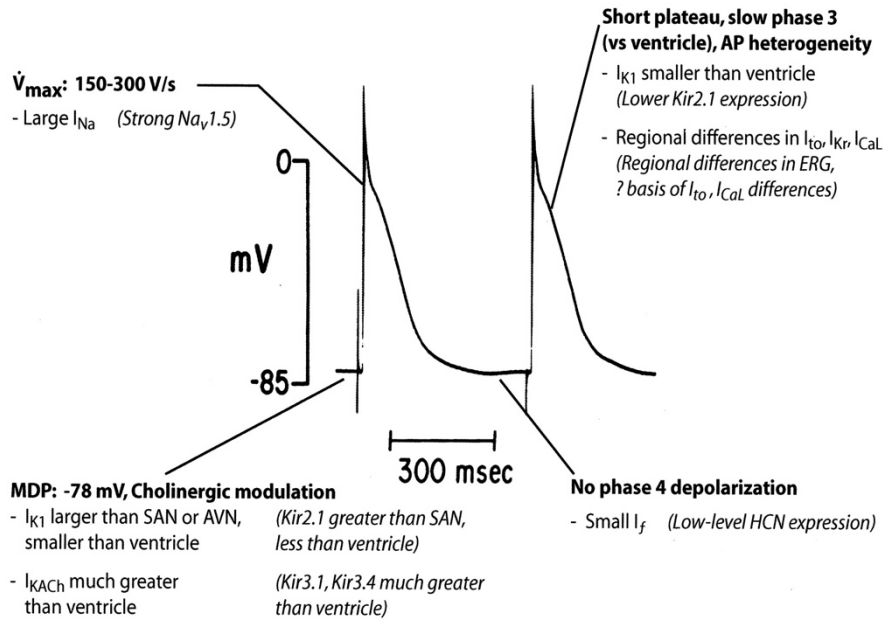
Όσο το δυναμικό γίνεται αρνητικότερο κατά την επαναπόλωση, αυξάνεται η διαθεσιμότητα προς ενεργοποίηση των I_{Na} διαύλων (σχετική ανερέθιστος περίοδος) και απενεργοποιούνται οι δίαυλοι $I_{Kr/s}$. Έτσι την τελική φάση 3 της επαναπόλωσης αναλαμβάνει ο δίαυλος I_{K1} (inwardly rectifying potassium current) σε συνδυασμό με τον I_{Kur} (ultrarapid potassium channels) ο οποίος δεν είναι χρόνο-εξαρτώμενος (non-inactivating current) (Εικ. 3). Τα κολπικά κύτταρα είναι τα μόνα που διαθέτουν διαύλους I_{Kur} και μικρότερη πυκνότητα I_{K1} (βραδύτερη τελική επαναπόλωση), ενώ τα κοιλιακά μυοκύτταρα διαθέτουν μεγαλύτερη πυκνότητα I_{KATP} διαύλων (ATP-sensitive potassium channels). [10-14]

Από την Εικ. 3 φαίνεται ότι η πορεία της κολπικής επαναπόλωσης εξαρτάται περισσότερο από τα ρεύματα $I_{to-fast}/I_{Kur}$ και λιγότερο από το ρεύμα I_{Kr} .

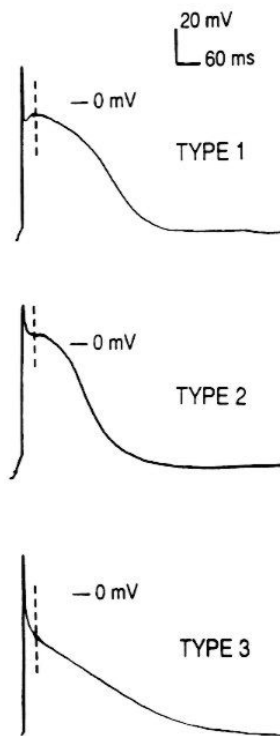
Βασική ηλεκτροφυσιολογία κολπικών κυττάρων

Τα κολπικά κύτταρα έχουν διάμετρο περίπου 10-15 μm και δυναμικά ηρεμίας περίπου -80 mV, ενώ η ταχύτητα εκπόλωσης ανέρχεται στα 100-200 V/s και η ακίδα εκπόλωσης στα 30 mV (Εικ. 5). Λόγω της βραχείας διάρκειας του οροπεδίου είναι δύσκολος ο διαχωρισμός μεταξύ αυτού και της φάσης 3 του δυναμικού ενέργειας. Η διάρκεια του δυναμικού είναι περίπου 100-200 ms και παρουσιάζει μεγάλη ενδοκολπική και διατοιχωματική διασπορά (Εικ. 6). Επίσης, η διάρκεια των δυναμικών είναι βραχύτερη, άρα και η ανερέθιστος περίοδος, στον αριστερό συγκριτικά με τον δεξιό κόλπο. Η ταχύτητα μετάδοσης του ερεθίσματος στο κολπικό μυοκάρδιο ανέρχεται περίπου σε 0.3-0.4 m/s. [15,16]

ATRIUM



Εικ. 5. Ενδοκυττάρια κολπικά δυναμικά με τη μέθοδο διαμεμβρανικού μικρο-ηλεκτροδίου (intracellular microelectrode technique). Δεν παρατηρείται διαστολική εκπόλωση (ασήμαντο ρεύμα I_f).



Εικ. 6. Ενδοκολπική διασπορά δυναμικών κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού στον ίδιο κόλπο από διαφορετικά σημεία. Ο τύπος 1 συναντάται στο άνω τμήμα του κόλπου, ενώ οι τύποι 2 και 3 στο κάτω τμήμα και στην περιοχή της *crista terminalis* (τελική ακρολοφία), αντίστοιχα. Αξιοσημείωτο είναι η καθυστέρηση της επαναπόλωσης στην τελική της φάση κυρίως στους τύπους 1 και 3 (μειωμένο I_{K1}).

Κολπική μαρμαρυγή

Δημογραφικές και κλινικές πτυχές

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μία συχνή χρόνια αρρυθμία στον άνθρωπο της οποίας η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται με την ηλικία. Σε ηλικίες άνω των 65 ετών μπορεί να επικρατήσει σε ποσοστό 5% του γενικού πληθυσμού. [17] Η αρρυθμία αυτή ενώ δεν απειλεί άμεσα τη ζωή, μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, άρρυθμη κοιλιακή ανταπόκριση και μειωμένη κοιλιακή σύσπαση. Παράγοντες που μπορεί να παίξουν κάποιο ρόλο είναι: η αύξηση της ενδοκολπικής πίεσης, η φλεγμονή, η αύξηση του συμπαθητικού ή παρασυμπαθητικού τόνου, ο υπερθυρεοειδισμός. [17]

Τύποι κολπικής μαρμαρυγής

Οι κύριες μορφές κολπικής μαρμαρυγής είναι η παροξυσμική (paroxysmal), η εμμένουσα (persistent) και η μόνιμη (permanent) κολπική μαρμαρυγή. Εξ'ορισμού η *παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή* χαρακτηρίζεται από επεισόδια τα οποία αυτό-ανατάσσονται εντός 7 ημερών από την έναρξή τους. Επεισόδια τα οποία ανατάσσονται εντός των πρώτων 48 ωρών χαρακτηρίζονται ως *κολπική μαρμαρυγή προσφάτου ενάρξεως*. Όταν η αρρυθμία παραμένει μετά την 7η ημέρα ή χρειάζεται καρδιοανάταξη με ή χωρίς φάρμακα, χαρακτηρίζεται ως *εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή*. *Μόνιμη* θεωρείται η κολπική μαρμαρυγή που διαρκεί πέραν του ενός έτους και δεν μπορεί να αναταχθεί ηλεκτρικά ή φαρμακευτικά και η οποία γίνεται αποδεκτή από τον ασθενή (και τον

ιατρό). Εάν παρά ταύτα υιοθετηθεί ανάταξη της μόνιμης μορφής, τότε αναθεωρείται σε μακράς διάρκειας εμμένουσα μαρμαρυγή (re-designation of arrhythmia).

Ηλεκτροφυσιολογικοί μηχανισμοί αρρυθμογένεσης

Κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής οι κόλποι εκπολώνονται ανομοιόμορφα από διαφορετικά κέντρα με πολύ υψηλές συχνότητες (400-600/min). Μόνο ένα μέρος όμως από αυτές τις εκπολώσεις θα περάσει από τον κολποκοιλιακό κόμβο για να μπορέσει να εκπολώσει τις κοιλίες. Η αναλογία είναι συνήθως 4:1 ή 3:1 κολπικά:κοιλιακά εκπολωτικά ερεθίσματα, αντίστοιχα. Η αναλογία διέλευσης των κολπικών εκπολώσεων διαμέσου του κολποκοιλιακού κόμβου είναι ασταθής με συνέπεια την χαώδη κοιλιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. Η συχνότητα της κοιλιακής ανταπόκρισης, άρα του αριθμού διέλευσης των κολπικών ερεθισμάτων διά του κολποκοιλιακού κόμβου, εξαρτάται από την συχνότητα των κολπικών εκπολώσεων/min. Όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των κολπικών εκπολώσεων τόσο μικρότερος ο αριθμός των διερχόμενων ερεθισμάτων προς τις κοιλίες.

Ανάλογα με το παθολογικό υπόστρωμα, η κολπική μαρμαρυγή βασίζεται σε 3 γενεσιουργούς μηχανισμούς.

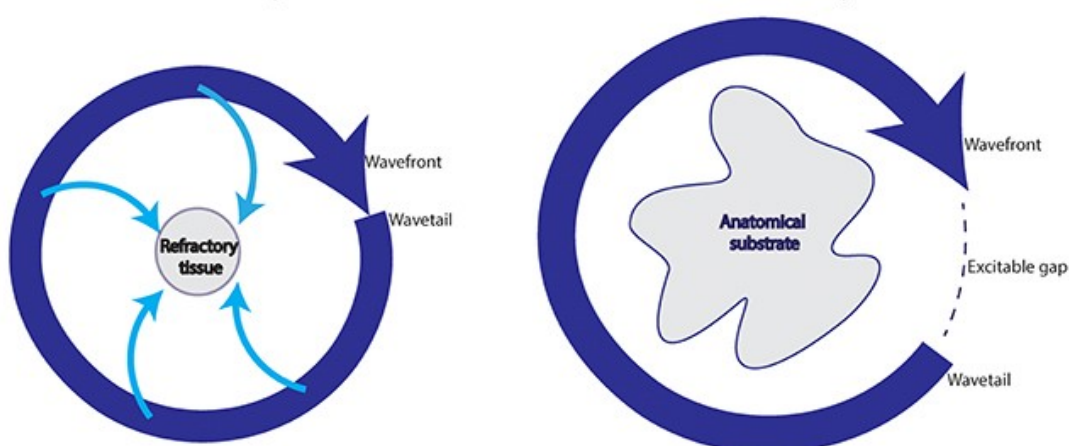
1. Ανώμαλος αυτοματισμός (Ectopic Focus Automaticity)

Έκτοπα κολπικά κέντρα αποκτούν αυτοματικές ιδιότητες (αυξημένο If στα ωτία των κόλπων, διαστολική εκπόλωση της φάσης 4 του δυναμικού) και μπορούν να υπερκεράσουν την συχνότητα του φλεβοκόμβου. Εάν τα κέντρα αυτά ενεργοποιούνται ταυτόχρονα μπορούν να προκαλέσουν κολπική μαρμαρυγή. Συνήθως ο μηχανισμός

αυτός είναι υπεύθυνος στα αρχικά στάδια της κολπικής μαρμαρυγής (μη εμμένουσα μορφή). [18,19]

2. Μηχανισμός πολλαπλών κυκλωμάτων επανεισόδου (*Multi-circuit Reentry*)

Η ταυτόχρονη ενεργοποίηση μικροκυκλωμάτων επανεισόδου (*micro-reentry*) είναι ένας από τους βασικότερους μηχανισμούς της διατήρησης της χρόνιας (μόνιμης) κολπικής μαρμαρυγής. Αντίθετα, η ενεργοποίηση μάκρο-κυκλωμάτων, δηλαδή μεγαλύτερου μήκους κύματος, συναντάται περισσότερο σε αρχικά στάδια μετά την έναρξη της αρρυθμίας. [1,18,19]



- 1- Length of circuit determined by conduction velocity and refractory period
- 2- Length of the circuit can change with alterations in the electrophysiological properties
- 3- No gap of full excitability (at the smallest circuit)
- 4- Shortcut of the circuit possible
- 5- Revolution time proportional to refractory period

- 1- Length of the circular pathway determined by the perimeter of the anatomic obstacle
- 2- Length of the circular pathway fixed
- 3- Excitable gap between wavefront and the wavetail (dashed line)
- 4- Impulse can not shortcut the circuit
- 5- Revolution time inversely related to the conduction velocity

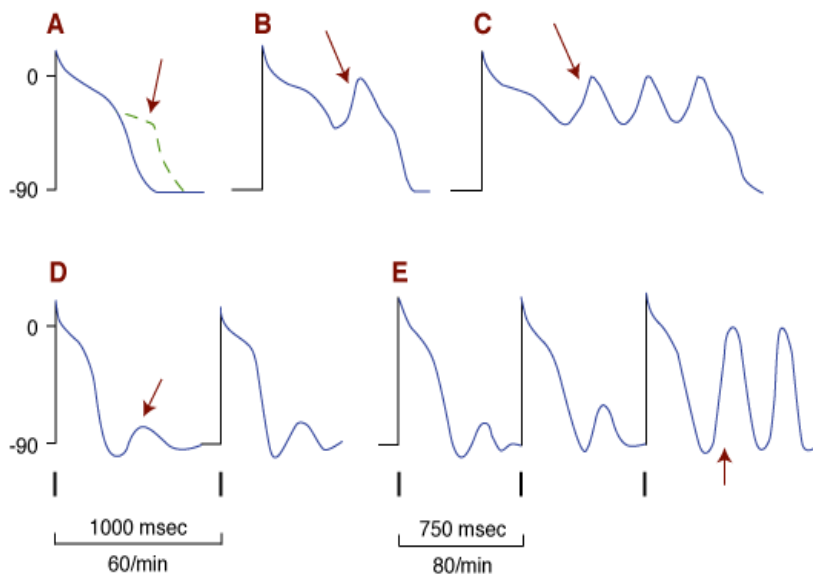
Εικ. 7. Επανείσοδος (Reentry): Τα δύο μοντέλα reentry, λειτουργικού (αριστερά, *micro-reentry*) με μικρό έως καθόλου χάσμα διεγερσιμότητας (το μήκος του κυκλώματος εξαρτάται κυρίως από την ανερέθιστη περίοδο, *refractory period*), και ανατομικού (*macro-reentry*) με χάσμα διεγερσιμότητας και δυνατότητα εισόδου προσαρμοσμένων ερεθισμάτων (*entrainment*).

Οι συνθήκες για την εμφάνιση ανατομικής επανεισόδου δημιουργούνται κυρίως από διαταραχές της κολπικής αγωγιμότητας (ορθόδρομος αποκλεισμός και αντίδρομη καθυστέρηση της αγωγιμότητας του ερεθίσματος), αλλά και από το γεγονός της αυξημένης ανομοιογένειας επαναπόλωσης στους κόλπους, ιδιαίτερα σε υψηλές συχνότητες (Εικ. 6, 7). Επίσης, η αύξηση του παρασυμπαθητικού τόνου μειώνει τη διάρκεια του κολπικού δυναμικού και την ανερέθιστο περίοδο μέσω εξόδου καλίου από διαύλους που είναι ευαίσθητοι στην ακετυλοχολίνη (IKACH).

Σε διατεταμένους κόλπους και σε καταστάσεις αυξημένης συμπαθητικής ροής τα κολπικά κύτταρα φορτίζονται με ασβέστιο το οποίο μπορεί μέσω όψιμων μεταδυναμικών να προκαλέσει κολπική μαρμαρυγή (Εικ. 8).

3. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα (Triggered activity)

Η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, π.χ. μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση, μπορεί να προκαλέσει εκπολώσεις κατά τη διάρκεια της επαναπόλωσης (μεταδυναμικά) και αρρυθμίες (Εικ. 8). Πρώιμα μεταδυναμικά, π.χ. στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στην καρδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Η επιβράδυνση της φάσης 3, π.χ. ένεκα αυξημένου όψιμου ρεύματος νατρίου (INaL, late) ή από συγκεκριμένα φάρμακα, ευνοεί την επανενεργοποίηση εσώτροπων ιοντικών ρευμάτων (INaL/ICa) τα οποία δρουν εκπολωτικά. [18,19]



Εικ. 8. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα. Πρώιμα μεταδυναμικά υποουδικά (A) τα οποία δεν φτάνουν τον ουδό δεν προκαλούν αρρυθμίες ενώ μεγαλύτερα μεταδυναμικά (B) μπορούν να πυροδοτήσουν συνεχόμενη ηλεκτρική δραστηριότητα (C). Στην κάτω σειρά έχουμε όψιμα μεταδυναμικά (D), τα οποία εμφανίζονται αμέσως μετά την επαναπόλωση. Όταν αυξηθεί το εύρος τους, πχ σε υψηλές καρδιακές συχνότητες, φτάνουν τον ουδό και προκαλούν συνεχόμενη ηλεκτρική δραστηριότητα (E).

Μηχανισμοί δράσης αντιαρρυθμικών φαρμάκων

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για κολπικές ή κοιλιακές αρρυθμίες έχουν κοινό στόχο τον αποκλεισμό των διαύλων νατρίου ή/και καλίου. Συνήθως τα αντιαρρυθμικά φάρμακα αποκλείουν με διαφορετική ισχύ περισσότερους του ενός διαύλους. Με βάση την ικανότητα αποκλεισμού συγκεκριμένων ιοντικών διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης

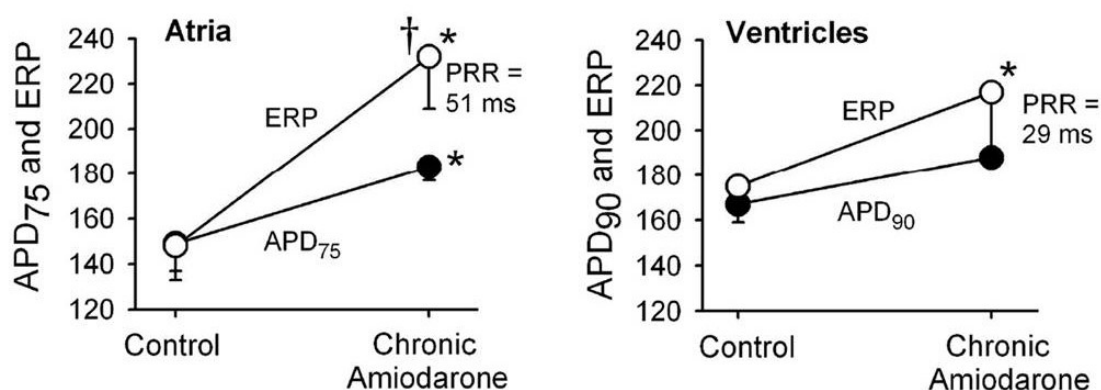
διακρίνονται σε 4 κατηγορίες. Η κατηγορία I περιλαμβάνει κυρίως τους αποκλειστές των διαύλων νατρίου, ενώ η κατηγορία III τους αποκλειστές των διαύλων καλίου. Οι κατηγορίες II και IV αφορούν κυρίως φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται σε διαταραχές του ρυθμού αυτοματικών κυττάρων (β-αποκλειστές και ανταγωνιστές ασβεστίου). [20]

Φάρμακα των κατηγοριών I/III επηρεάζουν ταυτόχρονα μεγαλύτερο φάσμα διαύλων, όπως τους Ito/INaL/IKur/IK1. Η δράση τους σε συγκεκριμένους διαύλους σχετίζεται με τη δόση, την καρδιακή συχνότητα, το βαθμό εκπόλωσης και το παθολογικό υπόστρωμα. Το τελευταίο επηρεάζει σημαντικά την πυκνότητα των διαύλων και την λειτουργικότητα.

Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της αμιωδαρόνης

Αντιαρρυθμικό φάρμακο της κατηγορίας III των αποκλειστών καλίου. Δρα ταυτόχρονα σχεδόν σε όλους τους διαύλους με διαφορετική ισχύ. Η δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης εξαρτάται από τη διάρκεια λήψης της. Σε οξεία ενδοφλέβια χορήγηση έχει πτωχή επίδραση στο ρεύμα IKr, μέτρια επίδραση στο INa/INaL, ενώ έχει σημαντική επίδραση ως αναστολέας των β-αδρενεργικών υποδοχέων και ανταγωνιστής ασβεστίου. Το τελευταίο έχει σχέση με την επιβράδυνση της αγωγιμότητας στον κολποκοιλιακό κόμβο και τη μείωση της κοιλιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια κολπικής μαρμαρυγής. Πειραματικά ευρήματα σε συγκεκριμένα ζωικά μοντέλα δεν παρατηρούνται πάντα στην κλινική πράξη. Σε χρόνια χορήγηση, η αμιωδαρόνη αυξάνει τη διάρκεια επαναπόλωσης, την δραστική ανερέθιστο περίοδο και την μετα-επαναπολωτική ανερέθιστο περίοδο (δραστική ανερέθιστος περίοδος-διάρκεια δυναμικού κατά 75 και 90%

του χρόνου επαναπόλωσης σε κόλπους και κοιλίες, αντίστοιχα) (Εικ. 9). Οι παραπάνω ιδιότητες του φαρμάκου στηρίζονται κυρίως στην μείωση του IKr. Η δράση της αμιωδαρόνης στην αγωγιμότητα δεν φαίνεται σημαντική στην κλινική πράξη (ασήμαντες μεταβολές στη διάρκεια του κύματος P και του συμπλέγματος QRS). [21-31]



Εικ. 9. Η χρόνια χορήγηση αμιωδαρόνης επηρεάζει λιγότερο τις κοιλίες (δεξιά) συγκριτικά με τους κόλπους (αριστερά). Η διαφορά της αύξησης μεταξύ της δραστικής ανερεθίστου περιόδου (ERP, effective refractory period) και της διάρκειας του δυναμικού (APD, action potential duration) είναι μεγαλύτερη στους κόλπους από τις κοιλίες (PRR, post-repolarization refractoriness = μετα-επαναπολωτική ανερέθιστος περίοδος).

Μία αύξηση του διαστήματος QTc συνήθως δεν οδηγεί σε κοιλιακές ταχυαρρυθμίες λόγω του ότι η αμιωδαρόνη ελαττώνει την διατοιχωματική διασπορά επαναπόλωσης και αυξάνει την μετα-επαναπολωτική ανερέθιστο περίοδο. Επίσης, η αμιωδαρόνη προκαλεί ήπια-μέτρια αναστολή του INaL μειώνοντας έτσι την πιθανότητα παθολογικής αύξησης του QTc αλλά και πρώιμων μεταδυναμικών.

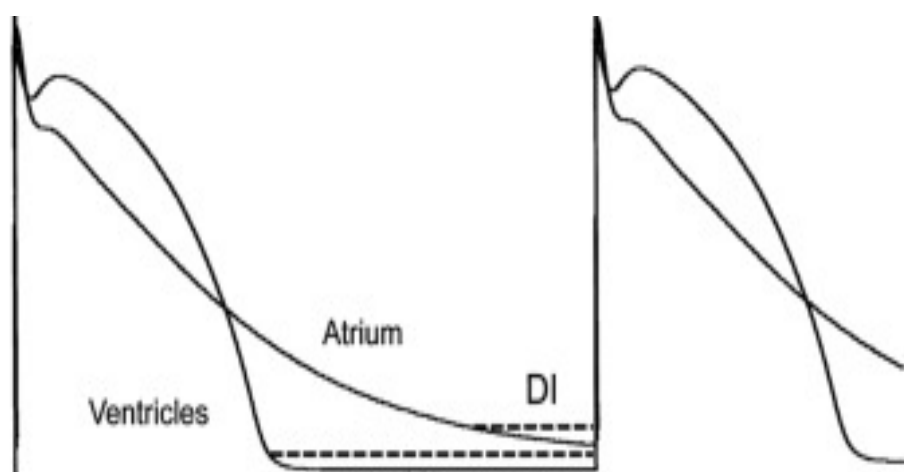
Ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της ρανολαζίνης

Μέτριας ισχύος μη-εκλεκτικός αναστολέας του INaL σε κόλπους και κοιλίες με σχετικά μεγαλύτερη δράση στους κόλπους. Δρα και όταν το INaL δεν είναι αυξημένο. Επίσης μπλοκάρει το IK_T και λιγότερο το ICaL με αποτέλεσμα να μην μειώνει σημαντικά αλλά ούτε να αυξάνει την δραστική ανερέθιστο περίοδο σε κόλπους και κοιλίες διαμέσου των παραπάνω μηχανισμών σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις έως 10 μΜ. [32,33]

Η ρανολαζίνη συνδέεται και μπλοκάρει τον υποδοχέα των διαύλων νατρίου κυρίως όταν αυτοί είναι ανοιχτοί (open-state sodium channel blocker). Επειδή το μόριό της είναι μεγάλο, παγιδεύεται στον υποδοχέα και συνεχίζει να τον μπλοκάρει και στην επαναπόλωση, καθυστερώντας έτσι την επαναφορά των διαύλων από την απενεργοποιημένη κατάσταση. Άρα η ρανολαζίνη μειώνει τη διαθεσιμότητα των διαύλων νατρίου απέναντι σε εκπολωτικά ερεθίσματα, αυξάνοντας μέσω αυτού τού μηχανισμού την δραστική ανερέθιστο περίοδο πέραν της επαναπόλωσης (μετα-επαναπολωτική ανερέθιστος περίοδος). Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (5-10 μΜ), το φάρμακο ενώ αναστέλλει με παρόμοια ισχύ το INaL σε κόλπους και κοιλίες, δεν μπλοκάρει το INa στις κοιλίες παρά μόνο στο κοιλιακό μυοκάρδιο (κολπο-εκλεκτική δράση). [15,33,34]

Η κολπο-εκλεκτικότητα της ρανολαζίνης στην αναστολή του ρεύματος INa έγκειται σε συγκεκριμένες ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κόλπων συγκριτικά με τις κοιλίες. Ένας παράγοντας είναι ότι τα κοιλιακά κύτταρα έχουν ηλεκτροθετικότερα δυναμικά ηρεμίας με αποτέλεσμα να βρίσκονται σε εκπολωτική και άρα σε ανοιχτή κατάσταση (open-state) περισσότεροι διάυλοι νατρίου. Αυτό σημαίνει ότι η ρανολαζίνη μπλοκάρει περισσότερους διαύλους νατρίου στους κόλπους παρά στις

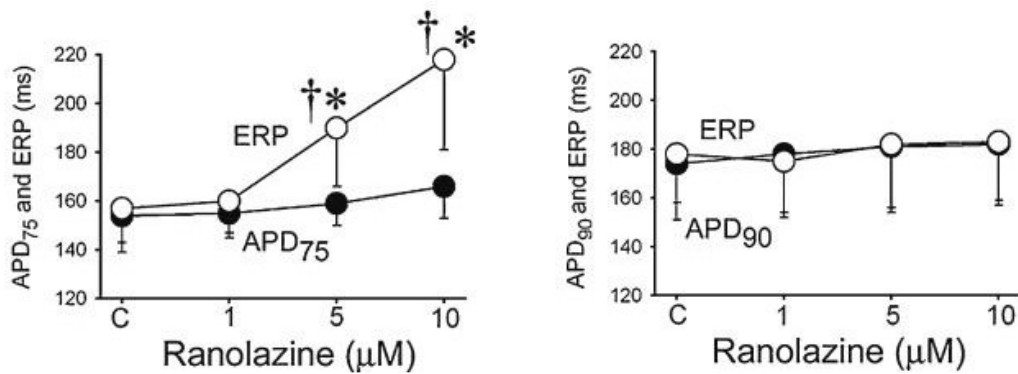
κοιλίες. Ένας άλλος βασικός παράγοντας της κολπο-εκλεκτικής της δράσης είναι η ταχύτητα αποδέσμευσης του φαρμάκου από τον υποδοχέα (dissociation). Η αποδέσμευση της ρανολαζίνης από τον υποδοχέα γίνεται τάχιστα όταν το δυναμικό επιστρέψει στο αρχικό δυναμικό ηρεμίας (rapidly dissociated drugs), και συνεχίζεται κατά τη διαστολική περίοδο (DI, diastolic interval) (Εικ. 10).



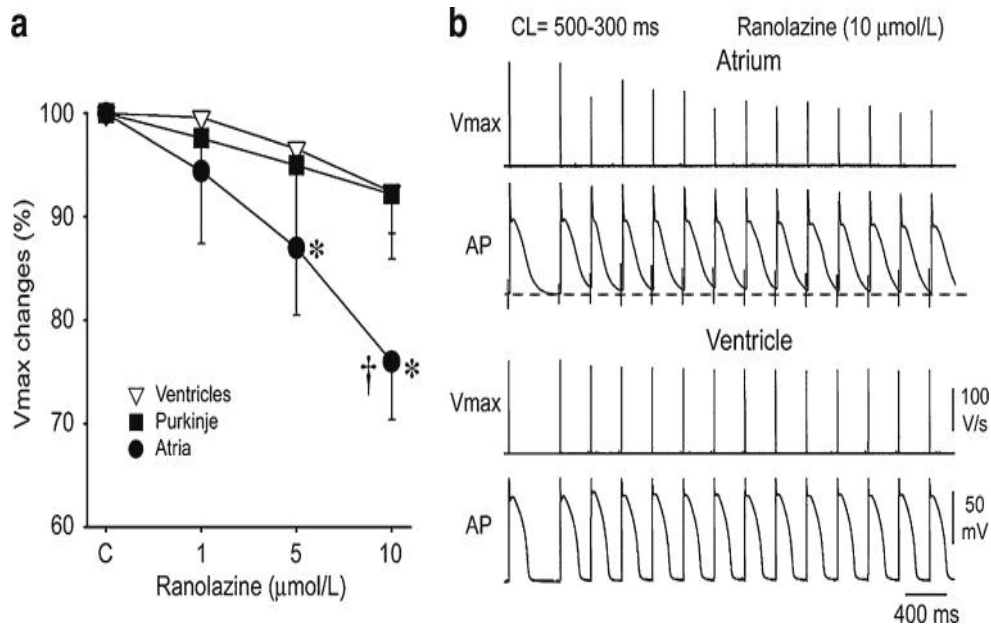
Εικ. 10. Η ρανολαζίνη αποδεσμεύεται ταχέως από τους διαύλους Na^+ κατά τη διάρκεια διαστολικών δυναμικών και έτσι δρα σχεδόν αποκλειστικά στους κόλπους, οι οποίοι έχουν βραδύτερη επαναπόλωση φάσης 3. Η προπαφενόνη και η φλεκαϊνίδη (αντιαρρυθμικά της κατηγορίας Ic) εμφανίζουν βραδεία αποδέσμευση και συνεπώς συνεχίζουν να δρουν κατά τη διάρκεια της διαστολής, η οποία είναι μεγαλύτερη στις κοιλίες, επιβραδύνοντας την κοιλιακή αγωγιμότητα (διεύρυνση του συμπλέγματος QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Η διαστολική φάση είναι εκείνη κατά την οποία οι διάλυλοι νατρίου γίνονται πάλι πλήρως ενεργοποιήσιμοι έτσι ώστε να προκαλέσουν μία ολοκληρωμένη ηλεκτρική απάντηση όταν διεγερθούν (φυσιολογικό δυναμικό). Η παρατεταμένη περίοδος επαναπόλωσης στα κολπικά

κύτταρα μειώνει την αποδέσμευση της ρανολαζίνης με συνέπεια την αύξηση της ανερεθίστου περιόδου (Εικ. 11) και την επιβράδυνση της αγωγιμότητας (Εικ. 12, σωρευτική δράση). Στις κοιλίες το δυναμικό ενέργειας έχει μεγαλύτερη διάρκεια απ' ό τι στους κόλπους, κυρίως λόγω του μεγαλύτερου οροπεδίου (plateau) και όχι της φάσης 3. Η φάση 3 είναι ταχύτερη στις κοιλίες. Κατά τη διάρκεια του οροπεδίου επικρατούν ηλεκτροθετικά δυναμικά της μεμβράνης και οι δίαυλοι νατρίου δεν μπορούν να ενεργοποιηθούν (απόλυτη ανερέθιστος περίοδος). Σε συνδυασμό με την ταχεία φάση 3, την ταχεία αποδέσμευση της ρανολαζίνης σε δυναμικά ηρεμίας, και τη μεγαλύτερη διάρκεια της διαστολικής φάσης των κοιλιών, η ρανολαζίνη δεν μειώνει σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις την αγωγιμότητα του κοιλιακού μυοκαρδίου (φυσιολογική διάρκεια του QRS συμπλέγματος).



Εικ. 11. Η επίδραση της ρανολαζίνης μετά από οξεία χορήγηση στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας (APD, action potential duration) και της δραστηκής ανερεθίστου περιόδου (ERP, effective refractory period) σε κόλπους (αριστερά) και κοιλίες (δεξιά). Το φάρμακο δεν έχει καμία σημαντική δράση στις κοιλίες ενώ αντίθετα αυξάνει την ανερέθιστο περίοδο των κόλπων πολύ περισσότερο από τη διάρκεια του δυναμικού (αύξηση της μετα-επαναπολωτικής περιόδου μόνο στους κόλπους). Η κολπο-εκλεκτική δράση της ρανολαζίνης εξηγείται μέσω του ισχυρότερου αποκλεισμού του INa στο κολπικό μυοκάρδιο. Τροποποιημένο από Antzelevitch C, Burashnikov A. Ann NY Acad Sci 2010 Feb;1188:78-86.



Εικ.12. Η ρανολαζίνη δεν μειώνει σημαντικά την ταχύτητα εκπόλωσης στις κοιλίες και ίνες Purkinje παρά μόνο στο κοιλιακό μυοκάρδιο (a). Αυτό φαίνεται από *in vitro* πειράματα από την μείωση του δυναμικού ακίδας σε κοιλιακά αλλά όχι σε κοιλιακά δυναμικά κυρίως σε υψηλές συχνότητες (b, Vmax= ταχύτητα εκπόλωσης). AP= action potential, CL= cycle length of pacing (μήκος κύματος βηματοδότησης). Τροποποιημένο από Antzelevitch C, Burashnikov A. Ann NY Acad Sci 2010 Feb;1188:78-86.

Φαρμακοκινητική της αμιωδαρόνης

Η αμιωδαρόνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450 3A4 και μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό πολλών άλλων φαρμάκων. Αλληλεπιδρά με διγοξίνη, βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη και άλλα. Ο κύριος μεταβολίτης της αμιωδαρόνης είναι η desethylamiodarone (DEA), η οποία έχει επίσης αντιαρρυθμικές ιδιότητες.

Η αμιωδαρόνη αποβάλλεται κυρίως από τον ηπατικό μεταβολισμό και τη χολική απέκκριση ενώ είναι ασήμαντη η απέκκρισή της ή της DEA στα ούρα.

Η απομάκρυνση του φαρμάκου γίνεται μέσω του χολικού συστήματος, έτσι ώστε οι δόσεις δεν χρειάζεται να προσαρμοστούν σε νεφρική ανεπάρκεια. Η αμιωδαρόνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Με την πιθανή εξαίρεση της μαζικής ηπατικής ανεπάρκειας, οι συστηματικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, δεν επιβάλλουν τη μείωση της δόσης αμιωδαρόνης ενδοφλέβια, ούτε υπάρχει ανάγκη χρήσης χαμηλότερων δόσεων στους ηλικιωμένους. [35-37]

Φαρμακοκινητική της ρανολαζίνης

Η ρανολαζίνη είναι ένα ρακεμικό μίγμα που περιέχει εναντιομερείς μορφές (S-ρανολαζίνη και R-ρανολαζίνη) που αναστέλλουν το INaL. Η ρανολαζίνη μεταβολίζεται ταχέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του μονοπατιού του κυτοχρώματος P-450 3A (CYP3A) και στο έντερο. Περισσότερο από το 70% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα. Αυτό το φαρμακοκινητικό προφίλ απαιτεί προσεκτικές ρυθμίσεις δοσολογίας σε ασθενείς ηλικιωμένους, οι οποίοι ζυγίζουν λιγότερο από 60 κιλά, και

οι οποίοι έχουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ή ήπια ηπατική δυσλειτουργία, όπως και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια της κατηγορίας NYHA III-IV. Η ρανολαζίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης $<30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) ή μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες B και C κατά Child-Pugh).

Το σκεύασμα χορηγείται σε δισκία των 375mg, 500mg και 750mg με μέγιστη δόση 1.5gr ανά 24ωρο. Η μέγιστη δόση επιτυγχάνεται σε περίπου 4-6 ώρες μετά τη λήψη του, ενώ οι θεραπευτικές του συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται από 5-10 $\mu\text{mol/L}$. Η IC_{50} είναι σε επίπεδα 6.5 μmol τόσο σε κόλπους και κοιλίες για την αναστολή του INaL. [38]

Δείκτες συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου

Ως γνωστόν ο αριστερός κόλπος συμβάλλει στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας στο τελικό στάδιο της διαστολικής περιόδου, με συμβολή περί το 25%. Η συστολική ενέργεια του αριστερού κόλπου λοιπόν, διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία, διότι ενισχύει τον κοιλιακό όγκο. Η απώλεια του κολπικού «λακτίσματος» σε περιπτώσεις όπως η κολπική μαρμαρυγή δύναται να μειώσει την καρδιακή παροχή έως και 20%. [39-41]

Βάσει του μηχανισμού Frank –Starling υπάρχει αύξηση της συσταλτικής δύναμης (contraction force), μετά από αύξηση της τάσης του κολπικού μυοκαρδίου. Σε αυτό, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η σταθεροποίηση του διαστολικού Ca^{2+} μέσω της Τροπονίνης C.

Στην εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας γενικότερα, κυρίαρχο ρόλο παίζει η κολπική συστολή. Όσον αφορά δε τον καθορισμό της

συστολικής δύναμης του αριστερού κόλπου έχουν περιγραφεί δύο πολύ σημαντικοί δείκτες, οι LAEF (Left Atrial Ejection Force) και LAKE (Left Atrial Kinetic Energy).

Μηχανική δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής - Κολπική μηχανο-ηλεκτρική αναδιαμόρφωση

Όπως είναι ευρέως γνωστό ακόμη και μετά από ταχεία ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό υπάρχει σημαντική μηχανική δυσλειτουργία του κολπικού μυοκαρδίου και ορίζεται ως «stunning» της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου. Αυτό έχει φανεί τόσο μέσα από πειραματικές μελέτες, όσο και από κλινικές μελέτες σε ασθενείς. [42-44]

Τα έως τώρα δεδομένα δηλώνουν ότι αμέσως μετά από καρδιοανάταξη εμφανίζονται διαταραχές της συσταλτικότητας των κόλπων, επιδείνωση της αυτόματης ηχώ-αντίθεσης του αριστερού κόλπου κάτι που δηλώνει στασιμότητα της αιματικής ροής, καθώς και μείωση των ταχυτήτων του αριστερού ωτίου κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής όπως μετρήθηκε από διοισοφάγειο απεικόνιση.

Η δυναμική πλευρά της λειτουργίας και της μορφολογίας του αριστερού κόλπου είναι έκδηλη, με σημαντικότετη βελτίωση του όγκου και λειτουργίας του, μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού από κολπική μαρμαρυγή. [45]

Η κατανόηση γενικά της λειτουργίας του αριστερού κόλπου φάνηκε πολύ σημαντική, λόγω της σπουδαιότητάς του ως δείκτης υποστρώματος κολπικής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας.

Είναι απαραίτητη λοιπόν η χρήση απεικονιστικών μεθόδων ως εργαλεία για την ακριβή εκτίμηση της μηχανικής του λειτουργίας και της αναδιαμόρφωσής του, έτσι ώστε να μπορέσουμε να προάγουμε την εξέλιξη αποτελεσματικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση και την πρόληψη της κοιλιακής μαρμαρυγής και των συνοδών προβλημάτων, όπως την καρδιακή ανεπάρκεια και τα εγκεφαλικά επεισόδια.

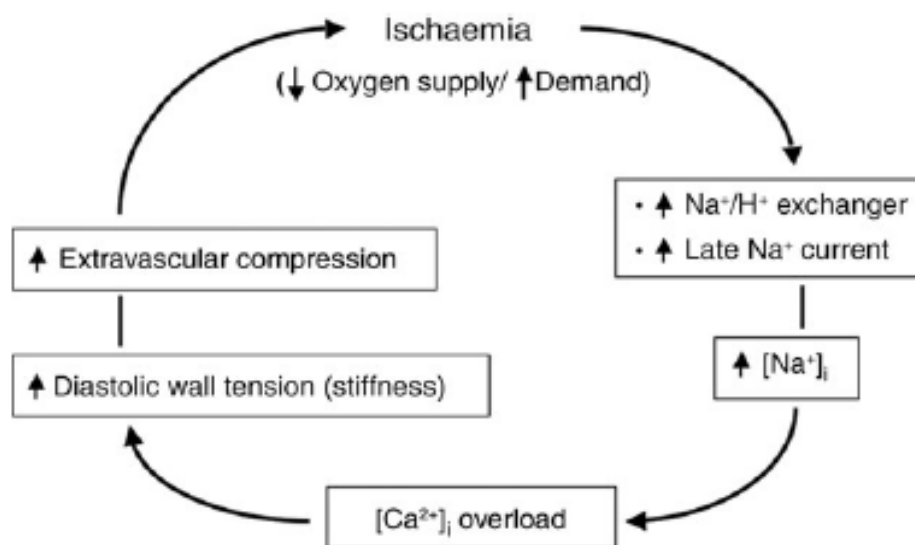
Ως τώρα, δεν υπάρχουν δεδομένα για το ρόλο της ρανολαζίνης στη λειτουργική συμπεριφορά του αριστερού κόλπου. Τα δεδομένα που μπορούν να ληφθούν υπόψη, εμμέσως, αφορούν στην διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Γνωρίζουμε ότι καταστάσεις διαταραχής του ισοζυγίου του μυοκαρδίου (μείωση προσφοράς/αύξηση ζήτησης Οξυγόνου), οδηγούν σε αύξηση της δραστηριότητας του ανταλλάκτη Na^+/H^+ και συνεπώς αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ και ως εκ τούτου ενίσχυση της δραστηριότητας του ανταλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Αυτό συνεπάγεται την αύξηση και τελικώς υπερφόρτωση ενδοκυττάρου Ca^{++} . Το αποτέλεσμα όλης αυτής της διαδικασίας είναι η έτι περαιτέρω ισχαιμία. Ωστόσο, πολύ σημαντική είναι και η επίδραση της διαδικασίας αυτής στην αύξηση της διαστολικής τοιχωματικής τάσης (wall stress) καθώς και της μυοκαρδιακής σκληρίας (stiffness), καταστάσεις που συμβαίνουν μέσω ενίσχυσης της αλληλεπίδρασης ακτίνης/μυοσίνης. Αποτέλεσμα της διαστολικής δυσλειτουργίας είναι η αύξηση του έργου του μυοκαρδίου, η αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και η σύνθλιψη του εξωαγγειακού χώρου, [46] (Εικ. 13).

Ο μηχανισμός της ρανολαζίνης από τα μέχρι τώρα δεδομένα, και όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, βασίζεται στη μείωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου γεγονός που λειτουργεί ευεργετικά μειώνοντας την τοιχωματική τάση κατά τη διαστολή και συνεπώς μειώνοντας την κατανάλωση του οξυγόνου και των ενεργειακών αναγκών (ATP).

Επίσης, έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια, η ρανολαζίνη δύναται να οδηγήσει προς τα κάτω τη σχέση του βρόγχου Πίεσης-Όγκου της αριστερής κοιλίας, καθώς και να επιμηκύνει τη μυοκαρδιακή ίνα κατά τη φάση της ισο-ογκωτικής χάλασης. [47] Αυτά υποδηλώνουν την ικανότητα του φαρμάκου στη βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας.

Οι δείκτες LAEF και LAKE μπορούν να εκτιμήσουν το αν και κατά πόσο μπορεί η ρανολαζίνη να βελτιώσει τη μηχανική συστολική ικανότητα του αριστερού κόλπου και ενδεχομένως να οδηγήσει σε μία “anti-stunning” κατάσταση επιδρώντας έτσι στον περιορισμό μηχανοηλεκτρικού μηχανισμού πυροδότησης πρώιμης υποτροπής κολπικής μαρμαρυγής.



Εικ. 13. Η αύξηση του ενδοκυττάριου Na^+ σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με διαταραχή μεταξύ προσφοράς και ζήτησης O_2 , προκαλεί εισροή ασβεστίου μέσω του ανταλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Η παθολογική αύξηση του όψιμου ρεύματος Na^+ προκαλεί υπερφόρτωση ασβεστίου δημιουργώντας έτσι ηλεκτρική και μηχανική αστάθεια. European Heart Journal supplements, 2006.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή θεωρείται η πιο συχνή υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία, η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων, μείωση της ποιότητας ζωής και συχνές νοσηλείες στα νοσοκομεία. Έχουν χρησιμοποιηθεί ως τώρα διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως η φαρμακευτική και η ηλεκτρική ανάταξη, ο έλεγχος συχνότητας ή η τεχνική καυτηριασμού με καθετήρα (catheter ablation). Μεταξύ των φαρμάκων που έχουν ως τώρα χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της αρρυθμίας, η αμιωδαρόνη κατέχει σημαντική θέση τόσο στην ανάταξη της αρρυθμίας όσο και στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Η ρανολαζίνη, είναι ένα σχετικά νέο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά για την εμμένουσα στηθάγχη και παρατηρήθηκε πως κατέχει σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες ενάντια τόσο στην κολπική μαρμαρυγή όσο και σε κοιλιακές αρρυθμίες. Σύμφωνα με σχετικά πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες, η συγχορήγηση αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης, φάνηκε να κατέχει σημαντική αντιαρρυθμική δράση σε ασθενείς με προσφάτου ενάρξεως κολπική μαρμαρυγή και σημαντική αύξηση των διαστάσεων του αριστερού κόλπου (LAd>4.6cm). Ωστόσο, η πλειοψηφία των ασθενών με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζονται με φυσιολογική ή μικρού προς μετρίου βαθμού διάταση του αριστερού κόλπου. Θεωρήσαμε λοιπόν αναγκαία την εκτίμηση, στον συγκεκριμένο πληθυσμό, της ανάταξης της προσφάτου ενάρξεως κολπικής μαρμαρυγής τόσο με τη συνδυαστική θεραπεία αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης, όσο και με την αμιωδαρόνη ως μονοθεραπεία. Αυτό το σκεπτικό αποτέλεσε το σκοπό αυτής της μελέτης.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

Κριτήρια εισόδου

Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς και των δυο φύλλων με συμπτωματική προσφάτου ενάρξεως (<48 ώρες) παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή με ή χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με: σοβαρή πνευμονοπάθεια, αιμοδυναμική αστάθεια, πνευμονικό οίδημα ή σοβαρή βαλβιδοπάθεια, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, παράταση του διορθωμένου QT (QTc>440ms), θυρεοειδοπάθεια, υποκαλιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια (eGFR<30ml/min/1.73m²), καθώς και ασθενείς υπό θεραπεία με διλτιαζέμη, κετοκοναζόλη ή αντιβιοτικά κατηγορίας μακρολιδίων (αναστολείς του CYP3A4). Στους ασθενείς υπό θεραπεία με αντιαρρυθμικά έγινε ξεχωριστή καταγραφή.

Ερευνητικοί στόχοι της μελέτης

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της παρούσας κλινικής μελέτης ήταν 1) να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ρανολαζίνης-αμιωδαρόνης έναντι μόνο της αμιωδαρόνης, όσον αφορά το χρόνο και τα ποσοστά ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής προσφάτου ενάρξεως (≤48 ώρες), και 2) να συγκριθεί η λειτουργική συμπεριφορά του αριστερού κόλπου σε ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό ρανολαζίνης-αμιωδαρόνης με εκείνην όσων έλαβαν μόνο αμιωδαρόνη.

Πρωτόκολλο μελέτης

Η μελέτη ήταν προοπτική, ανοιχτή τυφλή τυχαιοποιημένη, βάσει του μοντέλου PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint). Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την τοπική επιτροπή δεοντολογίας και όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν συναίνεσαν κατόπιν ενημέρωσης επί του πρωτοκόλλου. Οι συμμετέχοντες νοσηλεύτηκαν στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας μεταξύ 2015 και 2018 και τυχαιοποιήθηκαν είτε στο συνδυασμό θεραπείας με ρανολαζίνη 1gr per os και ενδοφλέβιας έγχυσης αμιωδαρόνης (5 mg/kg δόση φόρτισης σε 100 ml 5% Dextrose για 30 λεπτά, ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 50 mg/h), ή σε ενδοφλέβια έγχυση αμιωδαρόνης, μόνο, στο ίδιο θεραπευτικό σχήμα. Μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής, η αμιωδαρόνη διακόπηκε και στις δυο ομάδες. Στους ασθενείς που δεν ανέταξαν, η αμιωδαρόνη διακόπηκε μετά από 30 ώρες συνεχούς χορήγησης. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) έλαβαν αρχικά 500 mg ρανολαζίνη per os αντί του ενός γραμμαρίου. Ο λόγος ήταν διότι το IC₅₀ της ρανολαζίνης σε καρδιακή ανεπάρκεια βρέθηκε πολύ μικρότερο από εκείνο χωρίς ανεπάρκεια.

Παρακολούθηση ασθενών (Monitoring)

Η παρακολούθηση των ασθενών έγινε με Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και 3ωρη παρακολούθηση ή με τοποθέτηση Holter monitor. Οι απαγωγές έγιναν με μέγιστη ευαισθησία και μεγάλη ταχύτητα καταγραφής για πιο εύκολη και αξιόπιστη μέτρηση των ΗΚΓ παραμέτρων (P-wave duration, QRS, QT, QTc, Tp-Te).

Το κύμα P έχει φυσιολογική διάρκεια έως 100 ms. Μεταβολές και επιμήκυνση των τιμών αυτών μπορούν να προκληθούν από διαταραχές της κοιλιακής αγωγιμότητας μέσω της επίδρασης του ρεύματος Na⁺.

Το διάστημα PQ έχει φυσιολογική διάρκεια έως 200 ms και προσδιορίζει τη διάρκεια αγωγιμότητας του κολποκοιλιακού κόμβου.

Το σύμπλεγμα QRS έχει φυσιολογική διάρκεια έως <120 ms και αντανακλά το χρόνο αγωγιμότητας των κοιλιών.

Το διάστημα QTc (corrected) δηλώνει τη διάρκεια του διορθωμένου ως προς τη συχνότητα QT. Υποδηλώνει το χρόνο επαναπόλωσης των κοιλιών. Στην μελέτη υπολογίστηκε βάσει του τύπου Bazett, [QTc= QT/ $\sqrt{RR}(\text{sec})$].

Οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του κύματος T εκτιμώνται από το ύψιστο σημείο του συμπλέγματος έως το τελικό του σημείο, T_p-T_e (peak-end) και αντανακλά τη διατοιχωματική διασπορά επαναπόλωσης των κοιλιών μεταξύ ενδοκαρδίου, μεσοκαρδίου και επικαρδίου. Η αύξηση της σχετίζεται με αρρυθμογένεση στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Τα φυσιολογικά όρια δεν είναι συγκεκριμένα άλλα αξιολογούνται συγκριτικά, αναλόγως της πάθησης ή των χορηγούμενων φαρμάκων. Η αμιωδαρόνη ή/και η ρανολαζίνη δύναται να μειώσουν το T_p-T_e περιορίζοντας τη διασπορά επαναπόλωσης και την πιθανότητα κοιλιακών αρρυθμιών.

Υπερηχοκαρδιογράφημα

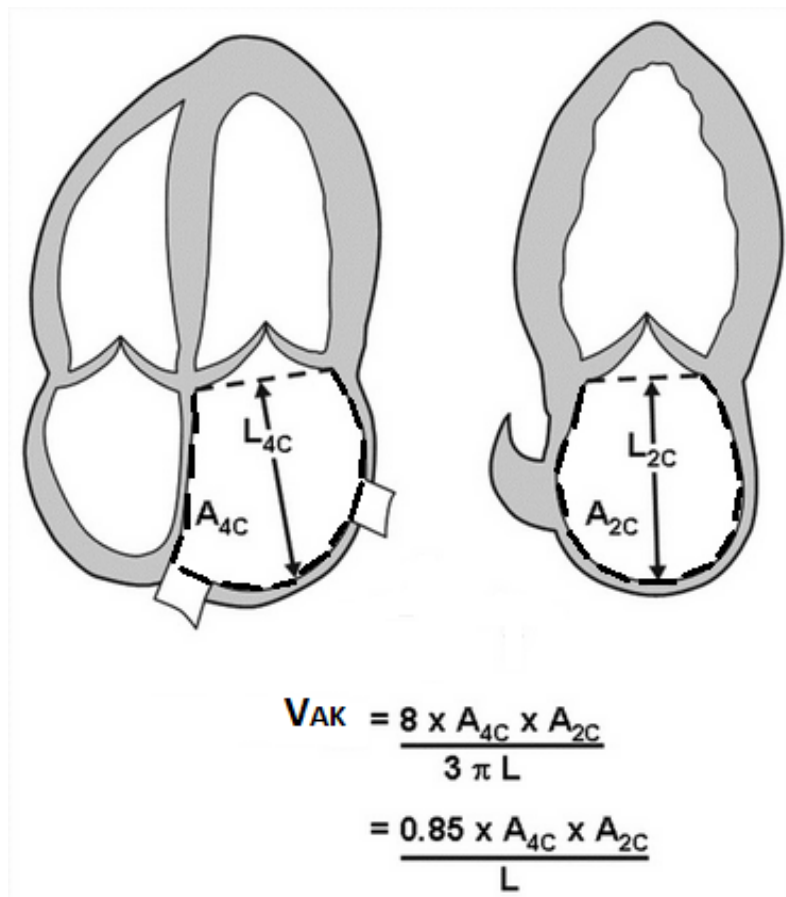
Στη μελέτη εκτιμήθηκε λεπτομερώς ο όγκος του αριστερού κόλπου σε διάφορες φάσεις του καρδιακού κύκλου καθώς και η δύναμη συστολής του, στα πλαίσια προσδιορισμού της λειτουργικής του συμπεριφοράς. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στις 6 ώρες μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής καθώς και στις 24 και 48 ώρες ακολούθως. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε είναι η Biplane area-length καθώς και μετρήσεις προσδιορισμού διαμυροειδικών ροών και επιφάνειας μυροειδικού δακτυλίου.

Ορισμός και ρόλος του LAEF και LAKE

Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ο υπερηχοκαρδιογράφος Vivid I της εταιρείας General Electric και εφαρμόστηκαν τεχνικές βάσει των οδηγιών της Ευρωπαϊκής εταιρείας απεικόνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.[49]

Οι τομές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τόσο στο βραχύ όσο και στο μακρύ καρδιακό άξονα, αριστερά παραστερνικά. Επίσης ελήφθησαν κορυφαίες τομές στις δυο και στις τέσσερις κοιλότητες, καθώς και υποξιφοειδικές και τροποποιημένες τομές εφόσον αυτό κρίθηκε αναγκαίο. Το Υπερηχοκαρδιογράφημα διενεργήθηκε με την παράλληλη καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος για την πληρέστερη μέτρηση σε όλες τις φάσεις του καρδιακού κύκλου. Το κλάσμα εξωθήσεως εκτιμήθηκε τόσο εμπειρικά όσο και με κριτήρια Simpsons για τον περιορισμό λαθών. Δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στις διαστάσεις και τη λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου.

Συγκεκριμένα εκτιμήθηκε ο όγκος του αριστερού κόλπου με τη μέθοδο μέτρησης εμβαδού – μήκους (Biplane Area – Length). [48] Υπολογίστηκε το εμβαδόν του αριστερού κόλπου σε κορυφαία τομή στις δυο και στις τέσσερις κοιλότητες και βάσει του μαθηματικού αλγόριθμου, εκτιμήθηκε ο όγκος του κόλπου (Εικ. 14). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε τρία στάδια του καρδιακού κύκλου βάσει ηλεκτροκαρδιογραφήματος, συγκεκριμένα στο σημείο που ο κόλπος έχει τον μεγαλύτερο όγκο (διάνοιξη μιτροειδούς βαλβίδας), στο σημείο που ο κόλπος έχει το μικρότερο όγκο (σύγκλειση μιτροειδούς βαλβίδας) και στο σημείο που συμπίπτει με το έπαρμα p στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (φάση κολπικής συστολής).



Εικ. 14. Μετρήσεις προσδιορισμού εμβαδού και μήκους σε κορυφαία τομή τεσσάρων (αριστερά) και δύο (δεξιά) κοιλοτήτων. V_{AK} = Όγκος αριστερού κόλπου, A = εμβαδόν κόλπου στη λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων (4C) και δύο κοιλοτήτων (2C), L = μέτρηση μήκους του κόλπου κατά τον επιμήκη άξονα. Τροποποιημένο από Am J Cardiol 2006 Nov 1;98(9):1185-8.

Η δύναμη εξώθησης του αριστερού κόλπου (Left Atrial Ejection Force, LAEF) είναι η δύναμη της επιτάχυνσης της ροής του αίματος του αριστερού κόλπου προς την αριστερή κοιλία κατά την συστολή του. [49-51] Αυτός λοιπόν ο δείκτης βασιζόμενος στη μηχανική του Newton, αποδίδει την εκτίμηση της φυσιολογίας της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου και εκφράζεται με τον τύπο:

$$LAEF=0,5 \times \rho \times MOA \times A^2 \text{ (cm/s)}$$

Όπου MOA: μέτρηση διαμέτρου α σε κορυφαία τομή 4-κοιλοτήτων και υπολογισμός από τον τύπο $\pi d^2/4$

Όπου ρ : 1,06 gm/cm³ → πυκνότητα αίματος

Το αποτέλεσμα του τύπου μετριέται σε δίνες (dynes)

Κινητική ενέργεια του αριστερού κόλπου (Left Atrial Kinetic Energy, LAKE) είναι η συσπαστική ικανότητα του αριστερού κόλπου. [50,51]

Εκφράζεται από τον τύπο:

$$LAKE = \frac{1}{2} \times m \times V^2$$

Όπου m = LA stroke volume \times 1,06 (με Biplane Area του LA υπολογισμός του όγκου πριν και μετά το p)

Όπου V = trans-mitral Doppler A-wave velocity

Η μονάδα μέτρησης του τύπου μετριέται σε δίνες.

Σημαντικό ρόλο για τον υπολογισμό των δεικτών αυτών αποτελεί η μέτρηση του όγκου του αριστερού κόλπου με Biplane area method και εκφράζεται από τον τύπο:

$$LA \text{ volume} = \frac{0,85 \times A1 \times A2}{L}$$

Για τον υπολογισμό του LAVi χρειάζεται μέτρηση βάσει του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BSA). [48]

Στατιστική ανάλυση

Τα βασικά χαρακτηριστικά και δημογραφικά δεδομένα στους ασθενείς, εκφράστηκαν ως μέση τιμή +/- τυπική απόκλιση. Οι διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των δυο ομάδων συγκρίθηκαν για στατιστική σημαντικότητα με τη χρήση του μη παραμετρικής δοκιμασίας Mann-Whitney για αριθμητικές μεταβλητές ή με τη δοκιμασία χ^2 για κατηγορικές μεταβλητές. Ο χρόνος ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής αναλύθηκε με Kaplan-Meier. Χρησιμοποιήθηκε το τεστ Log-rank για τη σύγκριση καμπύλης συσσωρευμένης εξέλιξης της ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής και στις δυο ομάδες.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Οι τιμές του P θεωρήθηκαν σημαντικές στο επίπεδο του 0.05. Επίσης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Graf Pad Prism στη δημιουργία γραφικών απεικονίσεων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά

Από τους 173 συνολικά ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 81 ασθενείς έλαβαν αμιωδαρόνη, ενώ 92 ασθενείς έλαβαν αμιωδαρόνη και ρανολαζίνη. Οι δυο ομάδες ασθενών ήταν καλά ισορροπημένες όσον αφορά στα περισσότερα δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά τους όπως παρουσιάζονται στους πίνακες 1 και 2. Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς, στις δυο ομάδες, παρουσίασαν προσφάτου ενάρξεως κολπική μαρμαρυγή. Προηγούμενο ιστορικό παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής αναφέρθηκε από μικρό αριθμό ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των ασθενών ήταν η μικρής διάρκειας προσφάτου ενάρξεως κολπική μαρμαρυγή, λιγότερο των 48 ωρών, κατά την εισαγωγή τους. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς και των δυο ομάδων είχαν υπέρταση, ενώ ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ήταν περισσότεροι στην ομάδα της αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης. Κανένας ασθενής δεν έπασχε από σοβαρή βαλβιδοπάθεια (Πίνακας 1).

Καταληκτικά σημεία

Το πιο σημαντικό πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι ο χρόνος ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό, μετά τη έναρξη των δύο θεραπευτικών σχημάτων. Από την ομάδα του συνδυασμού, η πλειοψηφία των ασθενών (90%) ανέταξε εντός 10–15 ωρών, ωστόσο μόνο το 10% της ομάδας της αμιωδαρόνης ανέταξε σε αυτό το χρονικό διάστημα (σχήμα 1, Log-ranktest). Η ανάταξη της αρρυθμίας ήταν ταχύτερη στην ομάδα συνδυασμού ρανολαζίνης και αμιωδαρόνης συγκριτικά με εκείνη της μονοθεραπείας με αμιωδαρόνη, αποκαθιστώντας φλεβοκομβικό ρυθμό κατά μέσο όρο 10,8 ώρες νωρίτερα (σχήμα 2Α). Στο σχήμα 2Β διακρίνεται το ποσοστό της

συνολικής ανάταξης εντός 24ώρου μετά την έναρξη των θεραπευτικών σχημάτων. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με υψηλότερο ποσοστό ανάταξης στην ομάδα της αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης έναντι μόνο της αμιωδαρόνης (92% και 58%, αντίστοιχα, $P < 0.001$).

Ερμηνεία ΗΚΓ και υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής

Στην μελέτη παρατηρήθηκαν μεταβολές της καρδιακής συχνότητας μετά τη χορήγηση των δυο φαρμάκων. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας, χωρίς όμως την καταγραφή σοβαρής βραδυκαρδίας. Η μείωση αυτή υφίσταται στη δράση των φαρμάκων στον φλεβοκομβό μέσω των διαύλων του ρεύματος Na^+ και Ca^{++} .

Σε όλους τους ασθενείς που ανατάχθηκαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, μετρήθηκε το διορθωμένο QT (QTc) βάσει της εξίσωσης Bazze. Λόγω της ταχύτερης ανάταξης στην ομάδα του συνδυασμού, συνεπώς και της μειωμένης χορήγησης των φαρμάκων, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε παράταση του QTc στην ομάδα της αμιωδαρόνης, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας έγχυσης του φαρμάκου (Πίνακας 2). Ωστόσο, οι τιμές του QTc παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων και στις δυο ομάδες ($< 440\text{ms}$). Επιπρόσθετα, η ανωτέρω μείωση της καρδιακής συχνότητας με το συνδυασμό δεν μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως σημαντική φλεβοκομβική βραδυκαρδία (< 50 σφύξεις/min), αφού οι ασθενείς παρέμειναν ασυμπτωματικοί. Αύξηση παρατηρήθηκε στην διάρκεια του κύματος P στην ομάδα του συνδυασμού, που όμως δεν έδειξε στατιστική σημασία ($P = 0.63$). Το διάστημα PQ δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, κάτι το οποίο υποδηλώνει ότι η χορήγηση 1gr ρανολαζίνης δεν καταστέλλει σημαντικά την αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού κόμβου

($P= 0.70$). Μικρές διακυμάνσεις στο διάστημα του συμπλέγματος QRS υποδηλώνουν ήπια μόνο επίδραση στην κοιλιακή αγωγιμότητα (Πίνακας 2). Με υπέρηχο καρδιάς εκτιμήθηκε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η διάμετρος του αριστερού κόλπου, παράμετροι που δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση με το χρόνο ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής (Πίνακας 3).

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

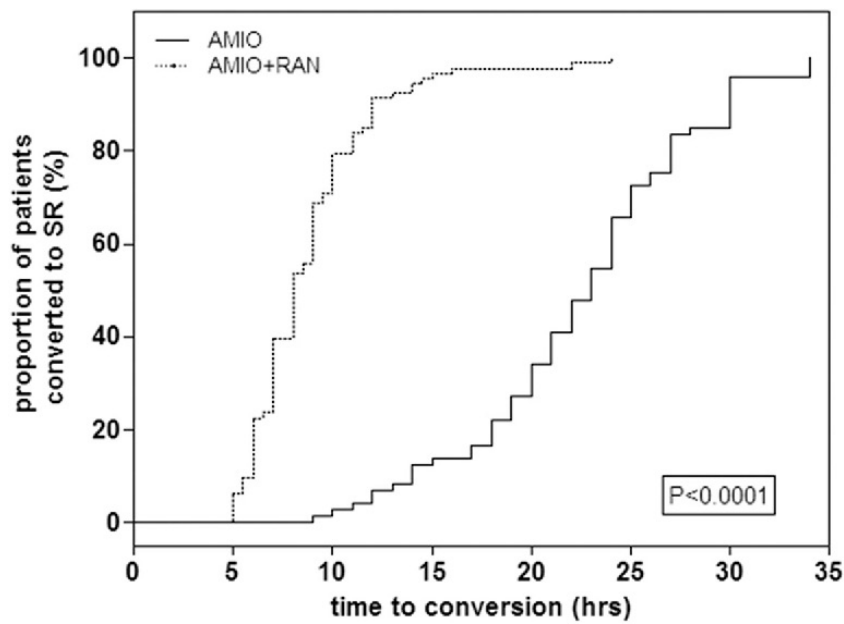
Γενικά, οι θεραπείες και στις δυο ομάδες ήταν καλά ανεκτές χωρίς να παρατηρηθούν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συγκεκριμένα δυο ασθενείς στην ομάδα της αμιωδαρόνης παρουσίασαν παροδικό αίσθημα ζάλης, ενώ τέσσερις ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού παρουσίασαν παροδική υπόταση με ήπιο αίσθημα ζάλης και προοδευτική βελτίωση, χωρίς την ανάγκη διακοπής της αγωγής. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αρρυθμίες σε καμία ομάδα. Τέλος, λόγω της απέκκρισης της ρανολαζίνης από τους νεφρούς πραγματοποιήθηκε έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών σε όλους τους ασθενείς χωρίς να παρατηρηθούν παθολογικές τιμές.

Υπερηχοκαρδιογράφημα αριστερού κόλπου – Ειδικοί δείκτες

Η υπερηχογραφική μελέτη για την εκτίμηση της λειτουργικής συμπεριφοράς του αριστερού κόλπου πραγματοποιήθηκε σε 85 ασθενείς, οι οποίοι είχαν αναταχθεί σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε ειδικούς δείκτες που αναδεικνύουν διαταραχές στην κολπική συστολική λειτουργία μετά την ανάταξη της προσφάτου ενάρξεως παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής (<48 ώρες). Οι ασθενείς χωρίστηκαν στις δυο ομάδες σύμφωνα με το θεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάταξη της αρρυθμίας. Έτσι, 41 (24 άνδρες / 17 γυναίκες, 65 ± 11 έτη) ασθενείς έλαβαν αμιωδαρόνη, ενώ 44 (18

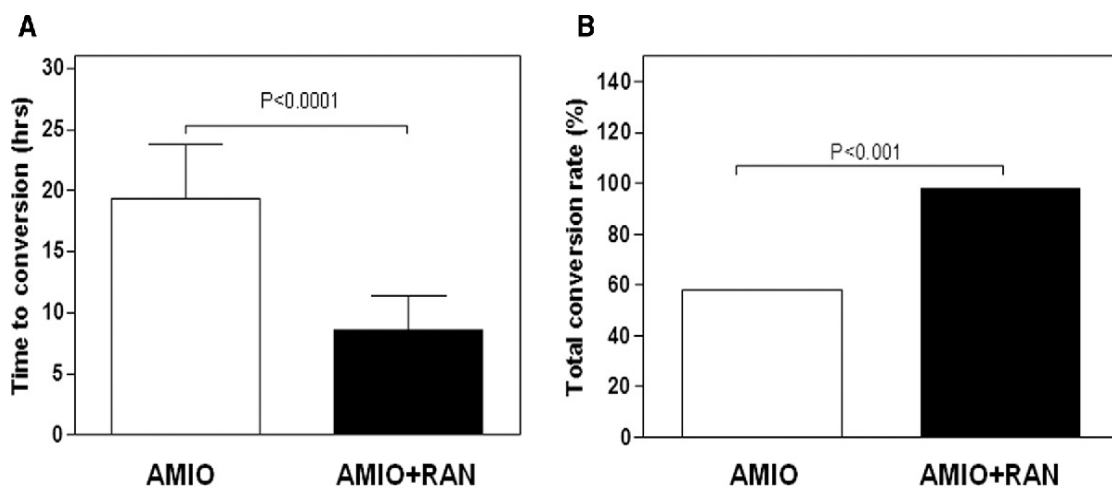
άνδρες / 26 γυναίκες, 65 ± 9 έτη)ασθενείς αμιωδαρόνη και ρανολαζίνη. Η διάμετρος του αριστερού κόλπου της ομάδας που έλαβε μονοθεραπεία ήταν $41,7 \pm 4$ mm, ενώ στην ομάδα του συνδυασμού 40 ± 6 mm ($p = 0,23$). Το κλάσμα εξωθήσεως ήταν $50,1 \pm 10,2\%$ και $57,4 \pm 3,9\%$ στην ομάδα της αμιωδαρόνης και αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης, αντίστοιχα ($p = 0,004$) (Πίνακας 4). Κατόπιν αξιολογήθηκαν ειδικοί δείκτες εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας του αριστερού κόλπου στις 6, 24 και 48 ώρες, μετά την ανάταξη σε φλεβοκομβικό ρυθμό, με στόχο την εκτίμηση του χρόνου αποκατάστασης της κολπικής συστολικής δυσλειτουργίας, γεγονός που έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων (Πίνακας 4). Συγκεκριμένα, η ομάδα που έλαβε το συνδυασμό αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης παρουσίασε έως έξι φορές υψηλότερες τιμές στους δείκτες LAEF και LAKE, όπως αυτές μετρήθηκαν σε δίνες, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία. Οι μετρήσεις ανέδειξαν άμεση υπεροχή του συνδυασμού, από τις πρώτες έξι ώρες μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι δείκτες αυτοί παρουσίασαν προοδευτική αύξηση στις 24 και 48 ώρες και στις δυο ομάδες ασθενών, σε ανάλογα των πρώτων μετρήσεων επίπεδα. Τέλος ο δείκτης του όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) μετρήθηκε στις 6 ώρες μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οι ασθενείς που έλαβαν μόνο αμιωδαρόνη είχαν κατά τι μεγαλύτερους όγκους συγκριτικά με τη ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας, ωστόσο δεν υπήρχαν διαφορές ως προς τη διάμετρό τους (Πίνακας 4).

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η επιπρόσθετη χορήγηση της ρανολαζίνης στην αμιωδαρόνη, αυξάνει σημαντικά την κινητική ενέργεια καθώς και την εξωθητική δύναμη του αριστερού κόλπου, γεγονός που αντανακλά την ταχεία βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής.



Σχήμα 1. Ποσοστό ασθενών που ανέταξαν από κοιλιακή μαρμαρυγή σε φλεβοκομβικό ρυθμό στην ομάδα της AMIO έναντι της ομάδας AMIO + RAN σε διάστημα 24 ωρών.

AMIO = amiodarone; RAN = Ranolazine.



Σχήμα 2. Ο χρόνος ανάταξης και το ποσοστό ανάταξης σημαντικά μεταξύ των δυο ομάδων

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία ασθενών προ της ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό

Παράμετροι	Αμιωδαρόνη	Αμιωδαρόνη + Ρανολαζίνη	Τιμή P
Δημογραφικά στοιχεία, n (%)			
N (Α/Γ)	41/40	38/54	0.20
Ηλικία (yrs)	67±11	70±10	0.05
Υπέρταση	53 (65%)	65 (71%)	0.46
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	13 (16%)	29 (31%)	0.02
Παχυσαρκία	32 (39%)	27 (29%)	0.16
ΣΔΙΙ	9 (11%)	7 (8%)	0.31
Παροξυσμική ΚΜ (προηγηθείσα)	33 (41%)	34 (37%)	0.61
Πρωτοεμφανισθείσα ΚΜ	48 (59%)	58 (63%)	0.61
Φαρμακευτική αγωγή, n (%)			
B - Αποκλειστές	32 (39%)	36 (39%)	0.96
Αναστολείς ΜΕΑ/ΑΙΙ	55 (68%)	56 (61%)	0.59
Διγοξίνη	0 (0%)	2 (2%)	0.18
Αντιαρρυθμικά κατηγορία III ή Ia/Ic	10 (12%)	12 (13%)	0.89

Πίνακας 2.Υπερηχοκαρδιογραφικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής

Παράμετροι Υπερήχου	Αμιωδαρόνη	Αμιωδαρόνη + Ρανολαζίνη	ΤιμήP
LAd (cm)	4.2±0.5	4.1±0.4	0.18
LVEF (%)	53±8	52±10	0.58
LVEF<50%, n (%)	7 (8%)	13 (14%)	0.26
ΗΚΓ παράμετροι			
HR (bpm)	74±8	60±7	0.03
PWD (ms)	88±34	91±26	0.63
PQ (ms)	182±42	183±42	0.70
QRS (ms)	96±15	96±22	0.47
QTc (ms)	433±27	418±33	0.04

Πίνακας 3. Συσχέτιση μεταξύ διαφορετικών κλινικών παραμέτρων και χρόνου ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής

Παράμετροι	Oddsratio (95 % CI)	ΤιμέςP
Ηλικία	0.958 (0.890-1.030)	0.236
Φύλο	0.242 (0.043-1.353)	0.132
Παχυσαρκία	1.345 (0.262-6.902)	0.236
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	0.505 (0.047-5.386)	0.854
Υπέρταση	0.344 (0.022-5.388)	0.440
Κλάσμα Εξώθησης	1.099 (0.961-1.256)	0.169
Διάμετρος αριστερού κόλπου	0.929 (0.793-1.087)	0.354
Ρανολαζίνη	0.001 (0.000-0.008)	0.002
β - Αποκλειστές	0.798 (0.115-5.544)	0.133
Αναστολείς ΜΕΑ/AII	0.604 (0.058-6.336)	0.340
Αντιαρρυθμικά	0.046 (0.003-0.760)	0.013

Πίνακας 4. Συγκριτικός πίνακας μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη λειτουργική συμπεριφορά του αριστερού κόλπου μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

Παράμετροι	Αμιωδαρόνη	Αμιωδαρόνη + Ρανολαζίνη	Τιμές P
N (M/F)	41 (24/17)	44(18/26)	
Age	65.05±11.45	67.34±8.845	0.3029
LA diameter (mm)	41.71±4.039	39.98±5.975	0.2303
LAVi (ml/m²)	39.61±21.13	27.60±10.70	0.0016
LAEF (dynes) - 6hrs	5536±4514	35761±18290	< 0.0001
LAEF (dynes) - 24hrs	9220±5133	46025±21659	< 0.0001
LAEF (dynes) - 48hrs	11977±4031	51742±23812	< 0.0001
LAKE (dynes) - 6hrs	5727±3553	50453±26771	< 0.0001
LAKE (dynes) - 24hrs	10422±5095	67045±34017	< 0.0001
LAKE (dynes) - 48hrs	13132±5391	74153±34450	< 0.0001
EF %	50.98±10.20	57.39±3.960	0.0038
Χρόνος ανάταξης (ώρες)	16.15±4.624	10.30±3.933	< 0.0001

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κύρια ευρήματα

Η παρούσα έρευνα έδειξε ότι ο συνδυασμός της ενδοφλέβιας χορήγησης αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης οδηγεί σε ταχύτερη ανάταξη (περίπου 8 ώρες) της κολπικής μαρμαρυγής προσφάτου ενάρξεως, καθώς και υψηλότερα ποσοστά ανάταξης (περίπου 90%) συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο αμιωδαρόνης (περίπου 19 ώρες και 58%, αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδήγησαν στη διακοπή του πρωτοκόλλου.

Η ομάδα των ασθενών που έλαβε το συνδυασμό φαρμάκων είχε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα μετά την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, χωρίς όμως να προκαλέσει εκσεσημασμένη βραδυκαρδία ή αιμοδυναμική αστάθεια.

Το διάστημα QTc μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής ήταν περισσότερο παρατεταμένο στην ομάδα της αμιωδαρόνης συγκριτικά με το συνδυασμό, πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης διάρκειας χορήγησης της αμιωδαρόνης για την ανάταξη της αρρυθμίας. Ο μεγαλύτερος αποκλεισμός της ρανολαζίνης στους διαύλους INaL παρά στους IKr των κοιλιών, στο δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήσαμε, εν μέρει δικαιολογεί την μικρότερη επίσης παράταση του QTc διαστήματος συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με αμιωδαρόνη.

Συναφείς μελέτες

Η μελέτη των Fragakis et al. [52] ανέδειξε υψηλότερο, ωστόσο χωρίς στατιστική σημαντικότητα, ποσοστό ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής με το συνδυασμό αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης έναντι μόνο της

αμιωδαρόνης με διαφορά 23% (88% vs 65% αντίστοιχα, $p = 0.056$). Στατιστικά σημαντική ήταν ωστόσο η μείωση του χρόνου ανάταξης στην ομάδα του συνδυασμού έναντι της μονοθεραπείας κατά 4.8 ώρες (14.6 ± 5.3 vs 9.8 ± 4.1 αντίστοιχα, $p = 0.002$), σε ασθενείς όμως που η πλειοψηφία είχε ιστορικό επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής, διάταση του αριστερού κόλπου (ωστόσο $<4.6\text{cm}$), και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Μια μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών από τους Koskinas et al. [53], επιβεβαίωσε την ταχύτερη ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής προσφάτου ενάρξεως με το συνδυασμό αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης συγκριτικά με μόνο αμιωδαρόνη σε ασθενείς με διαστάσεις αριστερού κόλπου $>4.6\text{ cm}$, ωστόσο σε ασθενείς με διαστάσεις αριστερού κόλπου $\leq 4.6\text{cm}$ ο συνδυασμός αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης δεν είχε σημαντικό όφελος συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης δείχνουν ότι η ρανολαζίνη είναι πολύ αποτελεσματική στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού, όταν συγχρηγηθεί με την αμιωδαρόνη σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και φυσιολογικές διαστάσεις αριστερού κόλπου.

Η ρανολαζίνη βρέθηκε να είναι επίσης αποτελεσματική στη μείωση της πρωτοεμφανισθείσας κολπικής μαρμαρυγής μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη.[54-57] Επιπρόσθετα, μελέτες ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με ρανολαζίνη σε δοσολογία 375mg δις ημερησίως, στη μείωση της διάρκειας επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου. [58,59]

Ηλεκτροφυσιολογικές ενδείξεις της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης

Τα αποτελέσματα των προαναφερθέντων κλινικών μελετών ταυτίζονται με αυτά των πειραματικών ευρημάτων από αρκετούς συγγραφείς και δείχνουν τερματισμό της προκληθείσας κολπικής μαρμαρυγής με την επιπρόσθετη χορήγηση ρανολαζίνης σε σκύλους που ελάμβαναν χρονίως αμιωδαρόνη, καθώς και αξιοσημείωτη συνεργική δράση ρανολαζίνης-αμιωδαρόνης σε πειραματικές μελέτες σε σκύλους και κουνέλια. [60-62]

Η ρανολαζίνη δεν έχει ακόμη κατηγοριοποιηθεί ως αντιαρρυθμικός παράγοντας, ωστόσο ο συνδυασμός της, κυρίως με αντιαρρυθμικά φάρμακα κλάσης III (κατά Vaughan-Williams), όπως η αμιωδαρόνη, είναι από ηλεκτροφυσιολογικής άποψης, ένας αποδεκτός αντιαρρυθμικός συνδυασμός αφού η ρανολαζίνη δεν βρέθηκε να προκαλεί σημαντική παράταση της επαναπόλωσης κόλπων και κοιλιών. Επίσης, την τελευταία δεκαετία, μέσω πειραματικών και κλινικών μελετών, αναδείχτηκαν ορισμένες σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της ρανολαζίνης τόσο σε κοιλιακές όσο κυρίως και σε υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες. Η ιδιότητά της να μπλοκάρει το εσωμόλο ρεύμα $INaL$ και το εξωμόλο ρεύμα IKr ταυτοχρόνως, οδηγεί σχεδόν σε ασήμαντες μεταβολές στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας των κόλπων και των κοιλιών. Ωστόσο, καθυστερώντας την επανενεργοποίηση του ταχέως ρεύματος Na^+ στους κόλπους παρατείνει την κολπική ανερέθιστη περίοδο πέραν της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας (μετα-επαναπολωτική ανερέθιστη περίοδος).

Στις κλινικά θεραπευτικές της δόσεις για τη χρόνια σταθερή στηθάγχη (6-10 μ M/L), η ρανολαζίνη έχει την ικανότητα να αποκλείει τους κολπο-εκλεκτικούς υπερταχείς διαύλους Na^+ , αλλά όχι τους κοιλιακούς. [34]

Συνεπώς, το φαινόμενο της μετ-επαναπολωτικής ανερέθιστης περιόδου εμφανίζεται μόνο στους κόλπους. Η αμιωδαρόνη, ένας αναστολέας του ρεύματος Νατρίου, έχει βρεθεί επίσης ότι διαθέτει κολπο-εκλεκτική

αναστολή του υπερταχέος ρεύματος Na^+ , γεγονός που όμως συμβαίνει μόνο σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. [63,64]

Η κλινική εμπειρία έχει αποδείξει ότι η χορήγηση της αμιωδαρόνης ενδοφλεβίως μειώνει οξέως μόνο την κοιλιακή ανταπόκριση σε κολπική μαρμαρυγή, λόγω της επίδρασης του φαρμάκου στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα, ενώ το ποσοστό ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής είναι πολύ χαμηλό λίγο μετά την έναρξη έγχυσης του φαρμάκου. [65]

Το αποτέλεσμα της συνεργικής δράσης των δύο σκευασμάτων που προκύπτει από τη μελέτη, δύναται να αποδοθεί στις κοινές αντιαρρυθμικές τους ιδιότητες [66-69], και συγκεκριμένα στην αύξηση της δραστηκής ανερέθιστης περιόδου και την καθυστέρηση της κολπικής αγωγιμότητας σε υψηλές συχνότητες, μηχανισμοί που διευκολύνουν την ταχύτητα επανεισόδου και την ανάταξη της αρρυθμίας. Παρόμοια αποτελέσματα αναδείχτηκαν και στο παρελθόν με το συνδυασμό των φαρμάκων αυτών σε διαφορετικές δοσολογίες και παραμέτρους. [52,53,57]

Μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό, διαπιστώθηκε ότι η δύναμη της κολπικής εξώθησης παραμένει μειωμένη για αρκετές ημέρες και μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην ενδοκυτταρική υπερφόρτωση Ca^{++} . [70]

Ηλεκτροφυσιολογικά στοιχεία – Η μυοκαρδιακή λειτουργία και ο ρόλος της ρανολαζίνης

Γενικά, σε συνθήκες μυοκαρδιακής ισχαιμίας, υπερτροφίας και οξειδωτικού stress, υπάρχει σημαντική όψιμη διάνοιξη των διαύλων Na^+ , μέχρι και μερικές εκατοντάδες χιλιοστά του δευτερολέπτου μετά την εκπόλωση, προάγοντας έτσι το όψιμο ρεύμα Na^+ . Αυτό όπως ήδη έχει περιγραφεί, οδηγεί σε υπερφόρτωση ασβεστίου και τελικώς σε αύξηση του διαστολικού ασβεστίου και διαστολική δυσλειτουργία μέσω

ενεργοποίησης των πρωτεϊνών σύσπασης. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι η ρανολαζίνη βελτιώνει τη μυοκαρδιακή λειτουργία. [71-74] Μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση της ρανολαζίνης αύξησε το ρυθμό πλήρωσης καθώς και την τοιχωματική επιμήκυνση κατά τη φάση της ισοογκωτικής χάλασης σε ισχαιμικές μυοκαρδιακές περιοχές. [46] Η κολπική αποπληξία (stunning) τέλος, μπορεί να σχετίζεται με την «αποδιοργανωμένη» κολπική χάλαση ενώ το αυξημένο Ca^{++} θα μπορούσε να διευκολύνει την πρόωρη επανεμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής.

Περιορισμοί της μελέτης

Η μεγαλύτερη παράταση του διαστήματος QTc μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής στην ομάδα της αμιωδαρόνης πιθανόν οφείλεται στην υψηλότερη σωρευτικά δόση του φαρμάκου λόγω της όψιμης ανάταξης της αρρυθμίας συγκριτικά με τον συνδυασμό. Ωστόσο, η παράταση αυτή ήταν κλινικά οριακά παθολογική χωρίς τον κίνδυνο για torsades de pointes πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

Επίσης, η έλλειψη απεικονιστικών παραμέτρων (ΗΚΓ, υπερηχοκαρδιογράφημα) πριν την φαρμακευτική μας παρέμβαση, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως περιορισμός της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας κλινικής μελέτης αναδεικνύουν την μεγαλύτερη δραστικότητα του συνδυασμού αμιωδαρόνης-ρανολαζίνης συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με αμιωδαρόνη, ως προς τη μείωση του χρόνου ανάταξης της προσφάτου ενάρξεως παροξυσμικής ή πρωτοεμφανισθείσας κολπικής μαρμαρυγής.

Η ρανολαζίνη όταν συγχρηγήθηκε με αμιωδαρόνη αύξησε σημαντικά τις παραμέτρους LAEF και LAKE, γεγονός που υποδεικνύει τη σαφή βελτίωση της συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως μια «αντι-stunning» δράση που περιορίζει τους μηχανο-ηλεκτρικούς μηχανισμούς που θα μπορούσαν να προκαλέσουν την πρόιμη επανάληψη της αρρυθμίας.

ΣΥΝΟΨΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή υπερκοιλιακή αρρυθμία, η οποία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων, μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο. Η αρρυθμία δύναται να εμφανισθεί σε κάθε ηλικία, ωστόσο παρατηρείται συχνότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες. Έχει χαρακτηριστεί από αρκετούς ερευνητές ως μυοκαρδιοπάθεια του κόλπου. Παράγοντες κινδύνου για παθογενετικό υπόστρωμα αποτελούν η ισχαιμία του κολπικού μυοκαρδίου, η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η διάταση των κολπικών κοιλοτήτων και η θυροειδοπάθεια, ωστόσο δύναται να είναι και ιδιοπαθής.

Διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές έχουν εφαρμοστεί όπως η φαρμακευτική ή ηλεκτρική ανάταξη, ο έλεγχος συχνότητας ή η μέθοδος κατάλυσης με ειδικό καθετήρα (ablation) επί ενδείξεων. Μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί, η αμιωδαρόνη παρά το γεγονός αρκετών εξω-καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών, κατέχει ακόμα και σήμερα την πρώτη θέση θεραπείας στις περιπτώσεις παροξυσμικών επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής καθώς και στις περιπτώσεις διατήρησης του φλεβοκόμβου, εκτός νοσοκομείου.

Η ρανολαζίνη φαίνεται να κατέχει σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες, όπως έχουν δείξει διάφορες κλινικές και πειραματικές μελέτες. Ο μηχανισμός της ρανολαζίνης βασίζεται στον αποκλεισμό του ταχέως ρεύματος Na^+ κυρίως στο κολπικό μυοκάρδιο (κολπο-εκλεκτική συχνο-εξαρτώμενη δράση). Έτσι, η βασική αντιαρρυθμική δράση του φαρμάκου στηρίζεται στην αύξηση της κολπικής μετα-επαναπολωτικής ανερεθίστου περιόδου και μείωση της αγωγιμότητας.

Στην παρούσα κλινική μελέτη χρησιμοποιήθηκε η αμιωδαρόνη ως μονοθεραπεία ή σε συγχορήγηση με ρανολαζίνη για την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής προσφάτου ενάρξεως. Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων είχε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με αμιωδαρόνη. Αυτό υποδηλώνει τη συνεργική ηλεκτροφυσιολογική δράση των δύο φαρμάκων στον ταχύτερο τερματισμό της αρρυθμίας.

Η ρανολαζίνη φαίνεται να έχει αντιαρρυθμικές ιδιότητες στην ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής προσφάτου ενάρξεως και θα μπορούσε ενδεχομένως να σταθεί από μόνο του, χωρίς δηλαδή τη συγχορήγηση της αμιωδαρόνης, κυρίως αν χορηγηθεί ενδοφλεβίως.

Στους ασθενείς και των δυο ομάδων που ανατάχτηκαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, αξιολογήθηκε η μηχανική λειτουργία του αριστερού κόλπου μέσω δύο βασικών παραμέτρων (LAEF και LAKE), αναδεικνύοντας

σημαντική βελτίωση στην ομάδα του συνδυασμού των φαρμάκων, γεγονός που μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία «anti-stunning» δράση και συνεπώς θα μπορούσε να οδηγήσει στη μείωση των υποτροπών της αρρυθμίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cardiac Cellular Electrophysiology: By Edward Carmeliet & Johan Vereecke. Kluwer Academic Publishers, MA, USA, 2002.
2. Physiology of the Heart: By Arnold M. Katz. Lippincott Williams & Wilkins. 3rd Edition, PA, USA, 2001.
3. A.I. Undrovinas, I.A. Fleidervish, J.C. Makielski, Inward sodium current at resting potentials in single cardiac myocytes induced by the ischemic metabolite lysophosphatidylcholine, *Circ. Res.* 71 (1992) 1231–1241.
4. J. Wu, P.B. Corr, Palmitoyl carnitine modifies sodium currents and induces transient inward current in ventricular myocytes, *Am. J. Physiol.* 266 (1994) H1034–H1046.
5. S. Sossalla, S. Wagner, E.C. Rasenack, et al., Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts—role of late sodium current and intracellular ion accumulation, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 45 (2008) 32–43.

6. B. Huang, T. El-Sherif, M. Gidh-Jain, D. Qin, N. El-Sherif, Alterations of sodium channel kinetics and gene expression in the post infarction remodeled myocardium, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 12 (2001) 218–225.
7. V.A. Maltsev, N. Silverman, H.N. Sabbah, A.I. Undrovinas, Chronic heart failure slows late sodium current in human and canine ventricular myocytes: implications for repolarization variability, *Eur. J. Heart Fail.* 9 (2007) 219–227.
8. Late sodium current and its contribution to action potential configuration in guinea pig ventricular myocytes. Kiyosue T, Arita M. *Circ Res.* 1989 Feb;64(2):389-97.
9. Four types of late Na channel current in isolated ventricular myocytes with reference to their contribution to the lastingness of action potential plateau. Li CZ, Wang XD, Wang HW, Bian YT, Liu YM. *Sheng Li Xue Bao.* 1997 Jun;49(3):241-8.
10. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization. Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB, Giles WR. *Circ Res.* 1998 Jan 9-23;82(1):63-81.
11. Functional roles of sodium-calcium exchange in normal and abnormal cardiac rhythm. Noble D, Le Guennec JY, Winslow R. *Ann N Y Acad Sci.* 1996 Apr 15;779:480-8.

12. Differences in rate dependence of transient outward current in rabbit and human atrium. Fermini B, Wang Z, Duan D, Nattel S. *Am J Physiol*. 1992 Dec;263(6 Pt 2):H1747-54.
13. Different K⁺ channels in human atrial cells. Heidbüchel H¹, Vereecke J, Carmeliet E. *Pflugers Arch*. 1989;414 Suppl 1:S171-2.
14. Alterations in muscarinic K⁺ channel response to acetylcholine and to G protein-mediated activation in atrial myocytes isolated from failing human hearts. Koumi S, Arentzen CE, Backer CL, Wasserstrom JA. *Circulation*. 1994 Nov;90(5):2213-24.
15. A. Burashnikov, J.M. Di Diego, A.C. Zygmunt, L. Belardinelli, C. Antzelevitch, Atrium selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine, *Circulation* 116 (2007) 1449–1457.
16. S. Sicouri, A. Glass, L. Belardinelli, C. Antzelevitch, Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations, *Heart Rhythm*. 5 (2008) 1019–1026.
17. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 213–220. Published online 2014 Jun 16. doi: 10.2147/CLEP.S47385 Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective Massimo Zoni-Berisso, Fabrizio Lercari, Tiziana Carazza, and Stefano Domenicucci

18. *Card Electrophysiol Clin.* 2011 March 1; 3(1): 23–45.
doi:10.1016/j.ccep.2010.10.012. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia Charles Antzelevitch, PhD, FHRS* and Alexander Burashnikov, PhD, FHRS

19. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 March ; 29(3): 290–295. Late-Phase 3 EAD. A Unique Mechanism Contributing to Initiation of Atrial Fibrillation ALEXANDER BURASHNIKOV and CHARLES ANTZELEVITCH

20. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs Ming Lei, Lin Wu, Derek A. Terrar, and Christopher L.-H. Huang
Circulation. 2018;138:1879–1896

21. F Morady, LA DiCarlo, RB Krol, JM Baerman, M de Buitleur
Acute and chronic effects of amiodarone on ventricular refractoriness, intraventricular conduction and ventricular tachycardia induction
J Am Coll Cardiol, 7 (1986), pp. 148-157

22. JAC Gomes, PS Kang, RJ Hariman, N El-Sherif, J Lyons
Electrophysiologic effects and mechanisms of termination of supraventricular tachycardia by intravenous amiodarone *J Am Coll Cardiol*, 107 (1984), pp. 214-221

23. ND Mostow, TR Vrobel, D Noon, *et al.* Intravenous amiodarone: hemodynamics, pharmacokinetics, electrophysiology, and clinical utility

Clin Prog Electrophysiol Pacing, 4 (1986), pp. 342-357

24. RJ Hariman, JAC Gomes, PS Kang, N El-Sherif Effects of intravenous amiodarone in patients with inducible repetitive ventricular responses and ventricular tachycardia
Am Heart J, 107 (1984), pp. 1109-1117

25. DW Whalley, DJ Wendt, AO Grant Basic concepts in cellular cardiac electrophysiology: Part II: block of ion channels by antiarrhythmic drugs
PACE, 18 (1995), pp. 1686-1704

26. JN Nanas, JW Mason Pharmacokinetics and regional electrophysiological effects of intracoronary amiodarone administration
Circulation, 91 (1995), pp. 451-461

27. R Charlier Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adrenoceptors
Br J Pharmacol, 39 (1970), pp. 668-674

28. SH Hohnloser, T Kleingenheben, BN Singh. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsade de pointes tachycardia
Ann Intern Med, 121 (1994), pp. 529-535

29. HJJ Wellens, P Brugada, H Abdollah, WR Dassen. A comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient
Circulation, 69 (1984), pp. 120-124
30. LB Mitchell, G Wyse, AM Gillis, HJ Duff. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation: time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects
Circulation, 80 (1989), pp. 34-42
31. AH Kadish, FE Marchlinski, ME Josephson, AE Buxton. Amiodarone: correlation of early and late electrophysiologic studies with outcomes
Am Heart J, 112 (1986), pp. 1134-1140
32. *Int J Cardiol.* 2015;187:66-74. Epub 2015 Mar 21. Antiarrhythmic properties of ranolazine: A review of the current evidence. Gupta T, Khera S, Kolte D, Aronow WS, Iwai S
33. Electrophysiological Effects of Ranolazine, a Novel Antianginal Agent With Antiarrhythmic Properties. Charles Antzelevitch, Luiz Belardinelli, Andrew C. Zygmunt, Alexander Burashnikov, José M. Di Diego, Jeffrey M. Fish, Jonathan M. Cordeiro, and George Thomas 2004;110:904–910
34. A.C. Zygmunt, V.V. Nesterenko, S. Rajamani, et al., Mechanisms of atrial-selective block of Na⁽⁺⁾ channels by ranolazine: I. Experimental analysis of the use dependent block, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 301 (2011) H1606–H1614.

35. Adams, P.C.; Nicholson, M.R.; Storey, G.C.A.; Holt, D.W. and Campbell, R.W.F.: Amiodarone tissue distribution: Relation to adverse effects. *British Heart Journal* 43: 297 March (1983).
36. Anastasiou-Nana, M.; Levis, G.M. and Mouloupoulos, S.: Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 20: 524–529 (1982).
37. Andreasen, F.; Agerbaek, H.; Bjerregaard, P. and Gøtzsche, H.: Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. *European Journal of Clinical Pharmacology* 19: 293–299 (1981).
38. *Clinical Pharmacokinetics* May 2006, Volume 45, Issue 5, pp 469–491 | Cite as *Clinical Pharmacokinetics of Ranolazine*
Markus Jerling
39. Demellis I, Stefanadis C, Zacharoulis A, Toutouzas P. Mechanical adaptation to long-standing hemodynamic loads based on pressure-volume relations. *Am J Cardiol* 1998;81:1138-I 143.
40. Hoit BD, Shao Y, Gabel M. Welsh RA. Left atrial mechanical and biochemical adaptation to pacing induced heart failure. *Cardiovasc Rrs* 1995;29:469-474.
41. Stefanadis C, Demellis J, Stratos C, Tsiamis E, Tsioutis C, Toutoura, K, Vlachopoulos C, Pitsavos C, Toutouzas P. Assessment of left atrial pressure-area relation in man using retrograde left atrial catheterization and echocardiographic automatic boundary detection: effects of dobutamine. *J Am Co// Cardiol* 1998; 31~426-436.

42. Am Heart J. 2002 Jul;144(1):11-22. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. Khan IA.
43. Am J Cardiol. 1988 Dec 1;62(17):1202-7. Transient atrial dysfunction after conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm. Shapiro EP¹, Effron MB, Lima S, Ouyang P, Siu CO, Bush D.
44. “Stunning” of the Left Atrium After Spontaneous Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm Demonstration by Transesophageal Doppler Techniques in a Canine Model, Eric K. Louie, MD, FACC, Dong Liu, MD, Sandra I. Reynertson, MD, FACC, Henry S. Loeb, MD, FACC, Thomas L. Mckiernan, MD, FACC, Patrick J. Scanlon, MD, FACC, Robert J. Hariman, MD, FACC
45. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance Liza Thomas MBBS, PhD Walter P. Abhayaratna MBBS, PhD JACC: Cardiovascular Imaging Volume 10, Issue 1, January 2017, Pages 65-77
46. European Heart Journal supplements, 2006 The mechanism of ranolazine action to reduce ischemia-induced diastolic dysfunction. Luiz Belardinelli, John C. Shryock, and Heather Fraser
47. Circ Res. 2012 March 16; 110(6): 841–850. Ranolazine improves cardiac diastolic dysfunction through modulation of myofilament calcium sensitivity. Joshua D. Lovelock, Michelle M. Monasky, Euy-Myoung Jeong, Harvey A. Lardin, Hong Liu, Bindiya G. Patel, Domenico M. Taglieri, Lianzhi Gu, Praveen Kumar,

Narayan Pokhrel, Dewan Zeng, Luiz Belardinelli, Dan Sorescu, R. John Solaro, and Samuel C. Dudley Jr.

48. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 233–271 doi:10.1093/ehjci/jev014 Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Roberto M. Lang, MD, FASE, FESC, Luigi P. Badano, MD, PhD, FESC, Victor Mor-Avi, PhD, FASE, Jonathan Afilalo, MD, MSc, Anderson Armstrong, MD, MSc, Laura Ernande, MD, PhD, Frank A. Flachskampf, MD, FESC, Elyse Foster, MD, FASE, Steven A. Goldstein, MD, Tatiana Kuznetsova, MD, PhD, Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC, Denisa Muraru, MD, PhD, Michael H. Picard, MD, FASE, Ernst R. Rietzschel, MD, PhD, Lawrence Rudski, MD, FASE, Kirk T. Spencer, MD, FASE, Wendy Tsang, MD, and Jens-Uwe Voigt, MD, PhD, FESC
49. Atrial Ejection Force: A noninvasive assessment of Atrial systolic Function *JACC* Vol. 22, No. 1 July 1993:221-5 Warren J. Manning, MD, FACC, David Silverman, MD, FACC, Sarah E. Katz, BA, Pamela S. Douglas, MD, FACC
50. Left Atrial Energy in Normal Subjects, in Patients With Symptomatic Mitral Stenosis, and in Patients With Advanced Heart Failure Christodoulos Stefanadis, MD, John Dernellis, MD, Spyros Lambrou, MD, and Pavlos Toutouzas, MD, *Am J Cardiol* 1998;82:1220-1223
51. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008 Jan;24(1):15-22. Epub 2007 Mar 30. Echocardiographic assessment of left atrial ejection force and

- kinetic energy in chronic heart failure. Triposkiadis F¹, Harbas C, Sitafidis G, Skoularigis J, Demopoulos V, Kelepeshis G.
52. Fragakis N, Koskinas KC, Katritsis DG, Pagourelis ED, Zografos T, Geleris P. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110:673–677.
53. Koskinas KC, Fragakis N, Katritsis D, Skeberis V, Vassilikos V. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16:973–979.
54. Miles RH, Passman R, Murdock DK. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2011; 108:673–676.
55. Hammond DA, Smotherman C, Jankowski CA, Tan S, Osian O, Kraemer D, DeLosSantos M. Short-course of ranolazine prevents postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting and valve surgeries. *Clin Res Cardiol* 2015; 104:410–417.
56. Tagarakis GI, Aidonidis I, Daskalopoulou SS, Simopoulos V, Liouras V, Daskalopoulos ME, Parisis C, et al. Effect of ranolazine in preventing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary revascularization surgery. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11:988–991.

57. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chryssagis K, Skoularigis I, et al. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Angiology* 2014; 65:294–297.
58. Scirica BM, Belardinelli L, Chaitman BR, Waks JW, Volo S, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, et al. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: Observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Europace* 2015; 17:32–37.
59. Leftheriotis D, Flevari P, Theodorakis G, Rigopoulos A, Ikonomidis I, Panou F, Sourides V, et al. The effects of ranolazine on paroxysmal atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: A preliminary observational study. *J Atr Fibrillation* 2014; 6: 25–31.
60. Sicouri S, Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C. Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination of ranolazine and chronic amiodarone in canine atria. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:88–95.
61. Effect of ranolazine on ventricular repolarization in class III antiarrhythmic drug-treated rabbits. Frommeyer G, Kaiser D, Uphaus T, Kaese S, Osada N, Rajamani S, Belardinelli L, Breithardt G, Eckardt L, Milberg P. *Heart Rhythm*. 2012 Dec;9(12):2051-8.

62. Burashnikov A, Sicouri S, Di Diego JM, Belardinelli L, Antzelevitch C. Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1216–1224.
63. Suzuki T, Morishima M, Kato S, Ueda N, Honjo H, Kamiya K. Atrial selectivity in Na⁺ channel blockade by acute amiodarone. *Cardiovasc Res* 2013; 98:136–144.
64. Ikeda N, Nademanee K, Kannan R, Singh BN. Electrophysiologic effects of amiodarone: Experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. *Am Heart J* 1984; 108:890–898.
65. Kohlhardt M, Fichtner H. Block of single cardiac Na⁺ channels by antiarrhythmic drugs: The effect of amiodarone, propafenone and diprafenone. *J Membr Biol* 1988; 102:105–119
66. Role of ranolazine in the prevention and treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized clinical trials. Gong M, Zhang Z, Fragakis N, Korantzopoulos P, Letsas KP, Li G, Yan GX, Liu T. *Heart Rhythm*. 2017 Jan;14(1):3-11.
67. Ranolazine-induced postrepolarization refractoriness suppresses induction of atrial flutter and fibrillation in anesthetized rabbits. Aidonidis I, Doulas K, Hatziefthimiou A, Tagarakis G, Simopoulos V, Rizos I, Tsilimingas N, Molyvdas PA. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013 Jan;18(1):94-101.

68. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chryssagis K, Skoularigis I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I. *Angiology*. 2014 Apr;65(4):294-7.
69. Ranolazine Added to Amiodarone Facilitates Earlier Conversion of Atrial Fibrillation Compared to Amiodarone-Only Therapy. Tsanaxidis N, Aidonidis I, Hatziefthimiou A, Daskalopoulou SS, Giamouzis G, Triposkiadis F, Skoularigis I. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 Apr;40(4):372-378.
70. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival Victor L.J.L. Thijssen, Jannie Ausma, Marcel Borgers *Cardiovascular Research* 52 (2001) 14–24
71. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibitor, improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure Hani N. Sabbah, PhD Margaret P. Chandler, PhD Takayuki Mishima, MD, George Suzuki, MD, Pervaiz Chaudhry, MD, Omar Nass, MD, Brandon J. Biesiadecki, PhD, Brent Blackburn, PhD, Andrew Wolff, MD, William C. Stanley, PhD. *Journal of Cardiac Failure*, December 2002 Volume 8, Issue 6, Pages 416–422
72. Chandler, MP, Stanley, WC, Morita, H, Suzuki, G, Roth, BA, Blackburn, B, Wolff, A, Sabbah, HN. Short-term treatment with

ranolazine improves mechanical efficiency in dogs with chronic heart failure. *Circ Res.* 2002;91:270–280

73. McCormack, JG, Barr, RL, Wolff, AA et al, Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation.* 1996;93:135–142

74. RAnoLazIne for the Treatment of Diastolic Heart Failure in Patients With Preserved Ejection Fraction: The RALI-DHF Proof-of-Concept Study Author links open overlay panel. Lars S.Maier MD, Beth Layug MD Ewa Karwatowska-Prokopczuk MD, PhD Luiz Belardinelli MD Stella Lee MS, Christian Lang MS, Rolf Wachter MD, Frank Edelmann MD, Gerd Hasenfuss MD *JACC: Heart Failure* Volume 1, Issue 2, April 2013, Pages 115-122