

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

---

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Φ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-  
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ-ΚΑΛΙΟΥ (ΓΙΚ) ΣΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ  
ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ  
ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ  
ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΧΡΗΣΤΟΣ  
ΙΑΤΡΟΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2007**



## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Φίλιππος Τρυποσκιάδης | <i>Καθηγητής Καρδιολογίας</i>   |
| Ιωάννης Σκουλαρίγκης  | <i>Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας</i>                                 |
| Νικόλαος Τσιλιμίγκας  | <i>Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Καρδιάς - Αγγείων και Θώρακος</i> |

## **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

|                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
| Φίλιππος Τρυποσκιάδης | <i>Καθηγητής Καρδιολογίας</i> |
|-----------------------|-------------------------------|

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Φίλιππος Τρυποσκιάδης | <i>Καθηγητής Καρδιολογίας</i>   |
| Ιωάννης Σκουλαρίγκης  | <i>Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας</i>                                 |
| Νικόλαος Τσιλιμίγκας  | <i>Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Καρδιάς - Αγγείων και Θώρακος</i> |
| Νικόλαος Σταθάκης     | <i>Καθηγητής Παθολογίας</i>   |
| Δημήτριος Χατζούλης   | <i>Καθηγητής Οφθαλμολογίας</i>  |
| Αναστάσιος Γερμενής   | <i>Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας</i>                              |
| Ιωάννης Στεφανίδης    | <i>Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας- Νεφρολογίας</i>                    |



**στην οικογένεια μου,**



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|   |    |
|---|----|
| <b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b>   | 9  |
| <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>   |    |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ   | 14 |
| 2. ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST   | 16 |
| 2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ  | 16 |
| 2.2. ΟΡΙΣΜΟΙ - ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ   | 16 |
| 2.3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ   | 18 |
| 2.3.1. Στεφανιαία κυκλοφορία  | 18 |
| 2.3.2. Αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών  | 20 |
| 2.3.3. Παθογένεια της αθηροσκληρώσεως   | 22 |
| 2.3.4. Ρήξη αθηροσκληρυντικής πλάκας και αρτηριακή θρόμβωση   | 23 |
| 2.3.5. Μυοκαρδιακή ισχαιμία και νέκρωση   | 25 |
| 2.4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΦΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ   | 26 |
| 2.5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ   | 28 |
| 2.5.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα   | 28 |
| 2.5.2. Βιοχημικοί καρδιακοί δείκτες   | 29 |
| 2.5.3. Φλεγμονώδεις και άλλοι δείκτες   | 30 |
| 2.5.4. Υπερηχογράφημα καρδιάς   | 31 |
| 2.5.5. Στεφανιαία αρτηριογραφία   | 31 |
| 2.5.6. Δοκιμασία κόπωσης  | 31 |
| 2.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ   | 32 |
| 2.6.1. Αντιϊσχαιμική θεραπεία   | 32 |
| 2.6.2. Αντιαίμοπεταλικά φάρμακα   | 33 |
| 2.6.3. Αντιπηκτική θεραπεία   | 34 |
| 3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ                              | 35 |
| 3.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ   | 35 |
| 3.1.1. Περιφερικό αυτόνομο νευρικό σύστημα  | 35 |
| Εξωκαρδιακά Νεύρα   | 35 |
| Ενδοκαρδιακές οδοί συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νεύρωσης   | 37 |
| Ενδογενές καρδιακό νευρικό σύστημα  | 37 |
| 3.1.2. Κεντρικό αυτόνομο νευρικό σύστημα  | 38 |
| 3.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ - ΑΥΤΟΝΟΜΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΡΥΘΜΟ  | 38 |
| 3.2.1. Παρασυμπαθητική νεύρωση  | 38 |
| 3.2.2. Συμπαθητική νεύρωση  | 39 |
| 3.2.3. Συμπαθητική – Παρασυμπαθητική αλληλεπίδραση  | 40 |
| 3.3. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ- Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ | 41 |
| 3.3.1. Ο Ρόλος του Παρασυμπαθητικού   | 42 |
| 3.3.2. Ο Ρόλος του Συμπαθητικού   | 44 |
| 3.3.3. Μηχανισμοί   | 46 |
| 3.3.4. Καρδιοτοξικότητα των κατεχολαμινών   | 49 |
| 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ                                      | 51 |
| ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (ΜΚΣ)  | 51 |
| 4.1. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ   | 53 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.1.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ .....   | 53  |
| 4.1.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ .....   | 55  |
| 4.1.3. Συστατικά της ΜΚΣ.....   | 57  |
| 4.2. ΜΚΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ .....   | 57  |
| 4.2.1. ΜΚΣ και στεφανιαία αθηροσκλήρυνση .....  | 58  |
| 4.2.2. ΜΚΣ και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας .....  | 58  |
| 4.2.3. ΜΚΣ και έμφραγμα μυοκαρδίου .....  | 59  |
| 5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ .....   | 62  |
| 5.1. Εισαγωγή.....  | 62  |
| 5.2. Καύσιμα για την καρδιά.....  | 63  |
| 5.3. Μεταβολισμός της γλυκόζης .....  | 64  |
| 5.3.1. Πρόσληψη της γλυκόζης.....   | 64  |
| 5.3.2. Χρησιμοποίηση της γλυκόζης εντός του κυττάρου .....  | 66  |
| 5.3.3. Η γλυκολυτική οδός.....  | 66  |
| 5.4. Ελεύθερα λιπαρά οξέα .....   | 69  |
| 5.4.1. Ρύθμιση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων από το μαλόνυλο-συνένζυμο Α.....                     | 70  |
| 5.5. ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ .....   | 71  |
| 5.5.1. Μεταβολισμός της γλυκόζης στην ισχαιμία .....  | 71  |
| 5.5.2. Ρύθμιση της γλυκόλυσης στην ισχαιμία .....   | 72  |
| 5.5.3. Ο ρόλος του γλυκολυτικού ΑΤΡ.....  | 74  |
| 5.5.4. Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων στην ισχαιμία .....   | 76  |
| 5.6. ΤΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ-ΚΑΛΙΟΥ (GIK).....   | 79  |
| 5.6.1. Ιστορικά στοιχεία.....   | 79  |
| 5.6.2. Δράση του GIK - Μηχανισμοί.....  | 79  |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>   |     |
| ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....   | 85  |
| ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ .....   | 86  |
| Ασθενείς.....   | 86  |
| Κλινικά δεδομένα .....  | 86  |
| ΗΚΓ Γραφικά δεδομένα.....   | 87  |
| Βιοχημική ανάλυση .....   | 87  |
| Holter .....  | 87  |
| Θεραπεία .....  | 89  |
| Διάλυμα GIK.....  | 89  |
| Παρακολούθηση (Follow up) .....   | 90  |
| Στατιστική ανάλυση.....   | 90  |
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....   | 91  |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....  | 104 |
| Προηγούμενες μελέτες με τη χρήση του διαλύματος GIK στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα .....              | 104 |
| Προηγούμενες μελέτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα ..... | 108 |
| Οξεία φάση του εμφράγματος μυοκαρδίου .....   | 109 |
| Χρόνια φάση του εμφράγματος μυοκαρδίου .....  | 111 |
| Ασταθής στηθάγχη και non-Q έμφραγμα μυοκαρδίου .....  | 113 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....  | 118 |
| SUMMARY .....   | 120 |
| BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....  | 122 |



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μελέτη αυτή εκπονήθηκε στην Μονάδα Στεφανιαίας Νόσου και στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, με την πολύτιμη συμβολή των δασκάλων μου και συνεργατών.

Νιώθω την ανάγκη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή και δάσκαλο μου Φίλιππο Τρυποστιάδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αλλά και για τις συνεχείς παραινέσεις και την πολύτιμη καθοδήγηση του σε όλο την πορεία εκπόνησης αυτής της διατριβής, από τον σχεδιασμό και την έναρξη έως και την ολοκλήρωση της.

Ακόμα θέλω να ευχαριστήσω τον δάσκαλο μου, Επίκουρο καθηγητή Ιωάννη Σκουλαρίκη για την πολύτιμη συμβολή με τις προτάσεις και τις οδηγίες του, κατά τη διάρκεια διενέργειας της μελέτης αυτής.

Σε όλο το Νοσηλευτικό προσωπικό που βοήθησε με την συμμετοχή του, οφείλω ειλικρινείς ευχαριστίες για την απρόσκοπτη συνεργασία τους και την προθυμία τους να συνδράμουν από την δική τους πλευρά στην πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον φίλο και πολύτιμο συνεργάτη μου και συνάδελφο Καρδιολόγο Ταρενίδη Παναγιώτη, χωρίς την συμβολή του οποίου, η διενέργεια και η ολοκλήρωση αυτής της μελέτης, θα ήταν πραγματικά αδύνατη.

Στην οικογένεια μου τέλος, οφείλω ένα ευχαριστώ για την στήριξη και την υπομονή που έδειξαν, αλλά και μία συγγνώμη για τις ατελείωτες ώρες που τους στέρησα.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν σήμερα την πρώτη αιτία θνητότητας και νοσηρότητας στον αναπτυγμένο κόσμο, ενώ μέχρι το 2020 υπολογίζεται ότι θα αποτελέσουν τη κυρίαρχη αιτία θανάτου και αναπηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο, αριθμώντας 25 εκατομμύρια θανάτους ετησίως.<sup>1,2</sup>

Τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST (ασταθής στηθάγχη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος) αποτελούν πολύ συχνές εκδηλώσεις της Στεφανιαίας νόσου που αποτελεί την πρώτη αιτία θνητότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως. Ο κίνδυνος νέου εμφράγματος ή θανάτου τις πρώτες 4-6 εβδομάδες από την έναρξη της συμπτωματολογίας ανέρχεται σε 8%-14% παρά την εφαρμοζόμενη αγωγή,<sup>3,4</sup> ενώ ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι η μεγάλη πλειοψηφία των δυσμενών συμβάντων συμβαίνει σε περιοχές του κόσμου με μη προηγμένα συστήματα Υγείας και περιορισμένους οικονομικούς πόρους. Κατά συνέπεια φθηνές και ευρείας προσπέλασης θεραπείες που μπορούν να συμβάλουν στην βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών αυτών, είναι το ζητούμενο.

Δύο βασικά ζητήματα της σύγχρονης καρδιολογίας είναι η βελτίωση της εφαρμοζόμενης θεραπείας των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα και η αποτελεσματικότερη διαστρωμάτωση του κινδύνου στους ασθενείς αυτούς μετά την οξεία φάση.

Παραδοσιακές θεραπείες για την αντιμετώπιση της ασταθούς στηθάγχης και του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου περιλαμβάνουν αυτές που δρουν μέσω βελτίωσης της προσφοράς οξυγόνου ή/ και ελάττωσης των μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο. Νέες θεραπείες που στόχο έχουν να μεταβάλουν τον ενεργειακό μεταβολισμό της πάσχουσας καρδιάς, όπως το διάλυμα GIK, αποτελούν ένα καινούριο πεδίο έρευνας και εφαρμογής στην κλινική πράξη. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι μετατοπίζοντας το προτιμώμενο ενεργειακό υπόστρωμα από αυτό των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε αυτό του μεταβολισμού της γλυκόζης, αποτελεί μια αποτελεσματική και πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στη θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης και του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Το διάλυμα γλυκόζης-ινσουλίνης-καλίου (GIK) έχει προταθεί στην αντιμετώπιση του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου από το 1960.<sup>5</sup> Οι ευμενείς του δράσεις στην μεταβολική τροποποίηση του ισχαιμικού μυοκαρδίου αποδίδονται στην αύξηση της προσφοράς υποστρώματος γλυκόζης, στην αναστολή της πρόσληψης από αυτό ελεύθερων λιπαρών οξέων και την αύξηση του ενδοκυττάριου καλίου με συνέπεια την ελάττωση των μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο, την βελτίωση της συσταλτικότητας και την μείωση των επικίνδυνων αρρυθμιών.

Η μελέτη των μεταβολών του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατέχει κεντρική θέση στην παθοφυσιολογία και στην φυσική πορεία παθήσεων όπως η ιδιοπαθής υπέρταση, η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια. Ο ρόλος του αυξημένου τόνου του συμπαθητικού στην εξέλιξη και τη θνητότητα στη καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και στη γένεση των κοιλιακών αρρυθμιών είναι καλά εξακριβωμένος. Διαταραχές της νεύρωσης της καρδιάς λόγω νέκρωσης και διασπορά της επαναπόλωσης έχουν προταθεί σαν υπεύθυνοι μηχανισμοί αρρυθμογένεσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αύξηση της συμπαθητικής ενεργοποίησης είναι ένας μηχανισμός που συμμετέχει τόσο στην εμφάνιση όσο και στη διατήρηση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, προάγει την αριστερή κοιλιακή υπερτροφία, την

αρρυθμογένεση και τον αιφνίδιο θάνατο. Γενικά μιλώντας, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι, όπου συμβαίνει εστιακή ή γενικευμένη συμπαθητική ενεργοποίηση, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι αυξημένος.

Απλές και αναίμακτες μέθοδοι εκτίμησης της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των επιδράσεων του στην καρδιά έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την εφαρμογή τους στην πρόγνωση των ασθενών και την διαστρωμάτωση του κινδύνου. Μια εξ αυτών που είναι η απλούστερη στη μεθοδολογία και υπάρχει σημαντική εμπειρία, ειδικά στους ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ).

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ελάττωση της ΜΚΣ ( μελέτη στο πεδίο του χρόνου ή της συχνότητας) στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή σε ασταθή στηθάγχη, είναι πολύ ισχυρός προγνωστικός δείκτης κακής έκβασης στους ασθενείς αυτούς.<sup>6,7</sup>

## **2. ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST**

### **2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

Η Στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρωταρχική αιτία θανάτου στο Δυτικό κόσμο. Η ασταθής στηθάγχη και η στενά σχετιζόμενη κατάσταση έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανασπάση του διαστήματος ST (NSTEMI) αποτελούν συνήθεις εκδηλώσεις της νόσου. Αυτές οι απειλητικές για τη ζωή διαταραχές αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες επείγουσας ιατρικής φροντίδας και εισαγωγών στο Νοσοκομείο. Με βάση τα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα, υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 50.000 ασθενείς εισάγονται ετησίως στα ελληνικά νοσοκομεία λόγω ασταθούς στηθάγχης ή NSTEMI, εκ των οποίων 60% είναι ηλικίας άνω των 65 ετών και το 46% είναι γυναίκες ανεξαρτήτου ηλικίας.<sup>8</sup>

### **2.2. ΟΡΙΣΜΟΙ - ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Ο όρος οξέα ισχαιμικά σύνδρομα περιγράφει ένα σύνολο παθήσεων που περικλείουν όλο το φάσμα των οξέων διαταραχών της ισορροπίας μεταξύ προσφοράς και απαιτήσεων σε οξυγόνο του μυοκαρδίου που εκτείνεται από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανασπάση του ST διαστήματος και το οποίο συνήθως εξελίσσεται σε έμφραγμα με κύμα Q έως το NSTEMI που συνήθως καταλήγει σε έμφραγμα χωρίς κύμα Q και την ασταθή στηθάγχη. Η θνητότητα τους δε, αν συνυπολογιστούν και οι θάνατοι που συμβαίνουν πριν την έλευση των ασθενών στο Νοσοκομείο είναι πολύ υψηλή και ανέρχεται στο 25%, περίπου.<sup>9</sup>

Τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα εμφανίζουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- Ετερογένεια ως προς τον υποκείμενο μηχανισμό της οξείας ισχαιμίας. Συχνά, αλλά όχι πάντα σχετίζεται με αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών και αποτελεί επιπλοκή της. Σπανιότερες αιτίες αποτελούν η εμβολή των στεφανιαίων αρτηριών από αθηρωματικό ή άλλο υλικό, ο σπασμός ή ο αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αρτηριών, οι διάφορες μορφές αγγειίτιδας κλπ.<sup>10</sup> ( Πίνακας 1)
- Ετερογένεια, ως προς την κλινική εμφάνιση, τα εργαστηριακά ευρήματα και την πρόγνωση. Οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου ποικίλουν και περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα που εκτείνεται από την στηθάγχη προσπαθείας με αυξανόμενης βαρύτητας ένταση και διάρκεια συμπτωμάτων, έως και την μετεμφραγματική στηθάγχη. Ο εργαστηριακός έλεγχος (βιοχημικοί δείκτες νέκρωσης, φλεγμονώδεις δείκτες, ΗΚΓγραφικά ευρήματα, αγγειογραφικά ευρήματα κλπ) ποικίλλει σημαντικά, και καθορίζει την έκταση και τη βαρύτητα, την πρόγνωση αλλά και τον υποκείμενο μηχανισμό.



## Πίνακας 1

## Αίτια ΑΣ\*

---

|  |
|--|
| Μη αποφρακτικός θρόμβος σε προϋπάρχουσα πλάκα                    |
| Δυναμική απόφραξη (σπασμός στεφανιαίων αρτηριών ή αγγειοσύσπαση) |
| Προοδευτική μηχανική απόφραξη                                    |
| Φλεγμονή και/ή λοίμωξη   |
| Δευτεροπαθής ΑΣ  |

---

\* Η παρουσία ενός αιτίου δεν αποκλείει την ταυτόχρονη παρουσία άλλου. Ορισμένοι ασθενείς έχουν 2 ή και περισσότερα αίτια

Τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από την δυναμική τους φύση, με μεταπτώσεις και εξέλιξη της μιας μορφής στην άλλη, γεγονός που επιτείνει τη σύγχυση αναφορικά με την ονοματολογία και την σωστή διάγνωση τους. Η διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών με ΑΣ και NSTEMI γίνεται, από την απελευθέρωση των βιοχημικών δεικτών της νέκρωσης (CPK-MB, τροπονίνες) που γίνονται στη δεύτερη, και συνήθως συμβαίνει μετά από ώρες από την επίσκεψη του ασθενή στο τμήμα επειγόντων, οπότε μπορεί να είναι αδύνατη η εξαρχής διάκριση των δύο αυτών καταστάσεων κατά την αρχική εμφάνιση, έστω και αν η αρχική αντιμετώπιση είναι κοινή.

Η ασταθής στηθάγχη χαρακτηρίζεται από την παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε μικρή προσπάθεια ή στην ηρεμία, χωρίς όμως αύξηση των βιοχημικών δεικτών νέκρωσης. Υπολογίζεται ότι 30.000 – 35.000 Έλληνες εισάγονται ετησίως στο Νοσοκομείο λόγω ασταθούς στηθάγχης.<sup>8</sup> Το έμφραγμα χωρίς ανασπάση του ST διαστήματος (συνήθως καταλήγει σε έμφραγμα χωρίς κύμα Q) μοιράζεται με την ασταθή στηθάγχη τα ίδια κλινικά και ΗΚΓγραφικά ευρήματα και την ίδια παθοφυσιολογία.<sup>11</sup> Αυτό που διαφοροποιεί τις δύο καταστάσεις είναι, όπως αναφέρθηκε, η ύπαρξη τελικά νέκρωσης στη δεύτερη, όπως αναγνωρίζεται από την ανίχνευση των βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης. Η απουσία εμμένουσας ανασπάσης του ST διαστήματος στο ΗΚΓ επιφανείας αποτελεί το κριτήριο διαφοροποίησης από το κλασικό έμφραγμα του μυοκαρδίου (συνήθως διατοίχωματικό), και κριτήριο που καθορίζει την θεραπευτική μας στρατηγική.

Αγγειογραφικές μελέτες υποδηλώνουν ότι είναι συχνά το αποτέλεσμα της ρήξης μιας αθηροσκληρυντικής πλάκας<sup>12</sup> και της επικείμενης αλληλουχίας συμβάντων με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του πηκτικού μηχανισμού που οδηγεί στην απότομη μείωση της ροής σε μια στεφανιαία αρτηρία. Η οξεία μείωση της ροής οφείλεται λοιπόν τόσο στην παρουσία στένωσης του αυλού από την παρουσία της αθηρωματικής πλάκας όσο και στην παρουσία θρόμβου, ο οποίος δεν αποφράσει πλήρως τον αυλό του αγγείου. Η απελευθέρωση δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης που παρατηρείται συχνά σ αυτούς τους ασθενείς, πιστεύεται ότι οφείλεται σε περιφερικές μικροεμβολές αιμοπεταλιακών θρόμβων και αθηρωματικού υλικού της πλάκας που έχει υποστεί ρήξη.<sup>13</sup>

Σπανιότερη αιτία είναι η δυναμική απόφραξη που προκαλείται από έντονο εστιακό σπασμό ενός τμήματος επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας λόγω υπερσυσταλτικότητας των λείων μυϊκών ινών του αγγείου (στηθάγχη Prinzmetal) και/ή δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου ή δυναμική απόφραξη λόγω ανώμαλης σύσπασης μικρών ενδοτοιχωματικών αγγείων.

Σε άλλες περιπτώσεις, δεν υπάρχει σπασμός ή θρόμβος, και το αίτιο της ασταθούς στηθάγχης είναι η προοδευτική απόφραξη του αγγείου από εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης ή από επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων. Τελευταία, συζητείται ο ρόλος της φλεγμονής του τοιχώματος του αγγείου, σχετιζόμενη ή προκαλούμενη από λοίμωξη, η οποία μπορεί να ευθύνεται για την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας και την επακόλουθη ρήξη και θρόμβωση. Μικροοργανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί περιλαμβάνουν ιούς (ιός του έρπητα, κυτταρομεγαλοϊός), χλαμύδια της πνευμονίας, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, κλπ.<sup>14</sup>

Άλλες, σπάνιες αιτίες αποτελούν η εμβολή των στεφανιαίων αρτηριών από αθηρωματικό ή άλλο υλικό, ο αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αρτηριών, οι διάφορες μορφές αγγειίτιδας κλπ.

Τέλος, η ασταθής στηθάγχη μπορεί να είναι δευτεροπαθής, οφειλόμενη δηλαδή σε αίτια εκτός του στεφανιαίου αρτηριακού δικτύου. Στο πλείστο των περιπτώσεων, προϋπάρχει αποφρακτική στεφανιαία νόσος και χρόνια σταθερή στηθάγχη, και η αποσταθεροποίηση του ασθενούς οφείλεται σε καταστάσεις που αυξάνουν τις μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε οξυγόνο, όπως πχ. ο πυρετός, η ταχυκαρδία, η θυρεοτοξίκωση, κλπ ή μειώνουν την στεφανιαία ροή όπως η υπόταση, ή μειώνουν την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο όπως η αναιμία και η υποξαιμία.

Η ασταθής στηθάγχη και το NSTEMI συνθέτουν ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου και εμφράγματος (επανεμφράγματος) μυοκαρδίου (ΕΜ). Ο κίνδυνος νέου εμφράγματος ή θανάτου στους 6 μήνες παρακολούθησης ξεπερνά το 10% παρά την εφαρμοζόμενη αγωγή, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό θα εμφανίσει υποτροπή της στηθάγχης ή επανεισαγωγή στο νοσοκομείο.<sup>1</sup>

## 2.3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

### 2.3. 1. Στεφανιαία κυκλοφορία

Το αρτηριακό σύστημα της καρδιάς αποτελείται από την αριστερή και τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και τους κλάδους τους. Το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας λίγο μετά την έκφυση του διχάζεται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπωμένη αρτηρία. Ο πρόσθιος κατιόντας κλάδος πορεύεται στην πρόσθια μεσοκοιλιακή αύλακα και δίνει τους διαφραγματικούς και τους διαγώνιους κλάδους που αρδεύουν τα πρόσθια 2/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το πρόσθιο τοίχωμα της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας. Η περισπωμένη αρτηρία πορεύεται στην αριστερή κολποκοιλιακή αύλακα και δίνει τους επιχείλιους κλάδους που αρδεύουν το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία, πορεύεται στη δεξιά κολποκοιλιακή αύλακα, δίνει τους οξείς επιχείλιους κλάδους και στη συνέχεια στο 90% των περιπτώσεων χορηγεί τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο που πορεύεται στην οπίσθια μεσοκοιλιακή αύλακα και αιματώνει το οπίσθιο 1/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Στο υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων, ο οπίσθιος κατιόντας κλάδος είναι συνέχεια της περισπωμένης αρτηρίας από το αριστερό σύστημα της καρδιάς.

Οι στεφανιαίες αρτηρίες ανήκουν στις μυϊκές αρτηρίες και αποτελούνται από μέσα προς τα έξω από τους εξής τρεις χιτώνες: (α) Από τον **έσω χιτώνα**, αποτελούμενο από το ενδοθήλιο και τη βασική μεμβράνη, (β) από τον **μέσο χιτώνα**, αποτελούμενο από λείες μυϊκές ίνες και θεμέλιο ουσία, και (γ) από τον **έξω χιτώνα**, που αποτελείται από κολλαγόνο, ινοβλάστες και λίγες λείες μυϊκές ίνες. Ο έσω από τον μέσο χιτώνα, αφορίζεται από το έσω ελαστικό πέταλο, ενώ ο μέσος από τον έξω χιτώνα, από το έξω ελαστικό πέταλο. Το ενδοθήλιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε μια σειρά από λειτουργίες όπως η διατήρηση του αγγειακού τόνου, η πήξη και η ινωδόλυση, η μεσολάβηση ανοσιακών και φλεγμονωδών απαντήσεων, η ρύθμιση της διαπερατότητας της μεμβράνης, ο μεταβολισμός των λιπιδίων, η άμυνα και η θρέψη κλπ. Ο μέσος χιτώνας συνίσταται από τις λείες μυϊκές ίνες, που σε συνδυασμό με την ελαστίνη το κολλαγόνο και τις γλυκοπρωτείνες της θεμέλιας ουσίας, καθορίζουν τις μηχανικές ιδιότητες της στεφανιαίας αρτηρίας. Ο έξω χιτώνας, καθορίζει επίσης τις μηχανικές ιδιότητες του αγγείου, περιέχει δε τροφοφόρα αγγεία (*vasa vasorum*), λεμφαγγεία και νεύρα.

Η στεφανιαία ροή, φυσιολογικά καθορίζεται από τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου, ώστε να υπάρχει πάντοτε μια ισορροπία μεταξύ των απαιτήσεων και της κατανάλωσης του οξυγόνου. Παράγοντες που καθορίζουν μεταξύ άλλων, τις μυοκαρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο, είναι η καρδιακή συχνότητα, η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και η τάση του μυοκαρδιακού τοιχώματος. Η στεφανιαία ροή ισούται με το πηλίκο της πίεσης αιμάτωσης προς την αντίσταση στη ροή. Η πίεση αιμάτωσης (οδηγός πίεση) είναι η διαφορά μεταξύ της μέσης πίεσης της αορτής και της πίεσης του στεφανιαίου κόλπου, και συνιστά την κλίση πίεσης που πρέπει να υπάρχει φυσιολογικά για να συντηρηθεί η στεφανιαία κυκλοφορία.<sup>15</sup> Οι κύριες συνιστώσες της αντίστασης στη ροή είναι:

- η αντίσταση που οφείλεται στις μεγάλες επικαρδιακές αρτηρίες, και η οποία στα φυσιολογικά αγγεία είναι μηδενική,
- η αντίσταση η οφειλόμενη στα προτριχοειδικά αρτηριόλια, που αποτελεί και τη σημαντικότερη συνιστώσα της ολικής αντίστασης και
- η ενδοτοιχωματική στεφανιαία αντίσταση, λόγω της σύνθλιψης των αγγείων αυτών κατά την συστολή.

Η αντίσταση στη στεφανιαία ροή ελέγχεται από ποικίλους μηχανισμούς: νευρογενείς, μεταβολικούς και ενδοθηλιακούς. Στους πρώτους αναφέρεται η αντίθετη δράση των δύο σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού), με το συμπαθητικό να προκαλεί αγγειοσύσπασση στα στεφανιαία αγγεία μέσω των  $\alpha_1$  και  $\alpha_2$  αδρενεργικών υποδοχέων και αγγειοδιαστολή μέσω των  $\beta_2$  υποδοχέων, ενώ η διέγερση του παρασυμπαθητικού προκαλεί αγγειοχάλαση (δράση ακετυλοχολίνης στους μουσκαρινικούς υποδοχείς) διαμεσολαβούμενη από το τοπικά παραγόμενο (ενδοθήλιο) μονοξείδιο του αζώτου (NO). Οι μεταβολικοί και ενδοθηλιακοί παράγοντες αναφέρονται στην ρύθμιση του τόνου των στεφανιαίων αγγείων που σχετίζονται με την ενδοκρινή και παρακρινή δραστηριότητα ουσιών είτε αγγειοδιασταλτικών όπως η αδενοσίνη, το μονοξείδιο του αζώτου, είτε αγγειοσυσπαστικών, όπως η αγγειοτασίνη II, η ενδοθηλίνη, κλπ.

Φυσιολογικά η ροή στη στεφανιαία κυκλοφορία καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τις μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε οξυγόνο, και λιγότερο από την οδηγό πίεση αιμάτωσης, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως αυτορρύθμιση της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Η αυτορρύθμιση αναφέρεται στις αντιρροπιστικές μεταβολές του τόνου των αγγείων διαμέτρου ίσης ή μεγαλύτερης των 150  $\mu\text{m}$ , ώστε η στεφανιαία ροή να παραμένει σταθερή και επαρκής να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες της πάλλουσας καρδιάς, για μία ευρεία διακύμανση των τιμών της πίεσης αιμάτωσης (από 40 mmHg

έως και 130 mmHg). Η ρύθμιση αυτή επιτυγχάνεται δε, με τη μεσολάβηση ενδοθηλιακών (αγγειοδραστικών ουσιών) και μυογενών μηχανισμών ελέγχου (μεταβολή της διαμέτρου των αγγείων λόγω μεταβολών της διατείνουσας πίεσης του αγγείου).

Φυσιολογικά η κατανομή της στεφανιαίας ροής δεν είναι ομοιογενής, η ροή στα ενδοκαρδιακά τμήματα είναι αυξημένη σε σχέση με το επικάρδιο, λόγω εκλεκτικής αγγειοδιαστολής των υπενδοκάρδιων αγγείων, οφειλόμενη στην αυξημένη μυοκαρδιακή τάση των περιοχών αυτών.

Η παρουσία στένωσης, συνήθως αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας, του αυλού μιας επикаρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας, προκαλεί αντίσταση στη ροή του αίματος, η οποία σχετίζεται άμεσα με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της στένωσης. Ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την αντίσταση στη ροή (κατά εκθετικό τρόπο) είναι το εμβαδό της διατομής του αυλού, και λιγότερο σημαντικοί είναι το μήκος της βλάβης (γραμμική συσχέτιση), η αγγειακή ακαμψία ή διατασιμότητα του προσβεβλημένου τμήματος, το σχήμα των στομιών εισόδου και εξόδου κλπ. Αιμοδυναμικά σημαντικές, θεωρούνται οι στενώσεις που προκαλούν ελάττωση της διαμέτρου του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας κατά 50% ή περισσότερο, ενώ σοβαρή στηθάγχη συνήθως παρατηρείται όταν η διάμετρος του αυλού ελαττωθεί κατά 85% ή περισσότερο.<sup>16,17</sup>

Στην ασταθή στηθάγχη και το έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανασπασή του ST διαστήματος, ο υπεύθυνος μηχανισμός της αιφνίδιας ελάττωσης της στεφανιαίας ροής και της πρόκλησης ισχαιμίας, είναι όπως αναφέρθηκε η ρήξη (συχνότερα) ή η διάβρωση (σπανιότερα) μιας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας,<sup>18</sup> με αποτέλεσμα το σχηματισμό μη αποφρακτικού θρόμβου και μερική απόφραξη του αγγείου.<sup>11,12</sup> Στην προκείμενη περίπτωση, η ενεργής διαδικασία της θρόμβωσης είναι σημαντικότερος μηχανισμός πρόκλησης αντίστασης (αιφνίδιας) στη στεφανιαία ροή από την υποκείμενη αθηροσκληρυντική πλάκα. Στην μεν ασταθή στηθάγχη, στην πλειονότητα των ασθενών, η αθηροσκληρυντική πλάκα ευθύνεται για το 60%, και ο υπερκείμενος θρόμβος για το 30% της προκαλούμενης στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, ενώ σημαντικός είναι και ο παράγοντας της αγγειοσύσπασης της προσβεβλημένης περιοχής λόγω της τοπικής απελευθέρωσης αγγειοσυσπαστικών ουσιών από το ενδοθήλιο και τα αιμοπετάλια.<sup>19</sup> Στο έμφραγμα χωρίς ανασπασή του ST, η διάρκεια της θρομβωτικής απόφραξης είναι μεγαλύτερη, στο 75% των περιπτώσεων μπορεί να φτάσει τη μία ώρα, ή και περισσότερο επί παρουσίας παράπλευρης κυκλοφορίας. Η μη εξέλιξη σε έμφραγμα με ανασπασή του ST αποδίδεται σε αυτόματη θρομβόλυση, λύση της αγγειοσύσπασης και στην ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας.

### 2.3.2. Αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών

Όπως αναφέρθηκε, το συχνότερο αίτιο στεφανιαίας νόσου είναι η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλαβών του αρτηριακού τοιχώματος, ικανών να προκαλέσουν προοδευτική (σταθερή στεφανιαία νόσος) η αιφνίδια (οξεία ισχαιμικά σύνδρομα) στένωση ή απόφραξη του αυλού του στεφανιαίου αγγείου, και επακόλουθη μυοκαρδιακή ισχαιμία ή νέκρωση.

Η αθηροσκλήρυνση (αθηρωμάτωση) των στεφανιαίων αγγείων, είναι μια διαδικασία που αρχίζει πολύ νωρίς, από τις πρώτες δεκαετίες της ζωής του ανθρώπου, και εξελίσσεται. Έχουν αναγνωριστεί διάφορα είδη αθηροσκληρυντικών βλαβών,

έτσι με βάση τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά διακρίνονται στους εξής τύπους:<sup>20,21</sup>

**Βλάβες τύπου I:** Είναι οι αρχικές βλάβες της αθηροσκλήρυνσης και σχηματίζονται από εναποθέσεις λιπιδίων και αντιδραστική συσσώρευση μακροφάγων και αφρώδων κυττάρων στον έσω χιτώνα του αγγείου.

**Βλάβες τύπου II (λιπώδεις γραμμώσεις):** Πρόκειται για εστιακές παχύνσεις του έσω χιτώνα, χωρίς στένωση του αυλού, αποτελούμενες κυρίως από αφρώδη κύτταρα και T λεμφοκύτταρα. Διακρίνονται στις βλάβες τύπου IIa, και στις βλάβες τύπου IIb, αναλόγως του αν εξελίσσονται ή όχι, αντίστοιχα.

**Βλάβες τύπου III (προαθηρώματα):** Ενδιάμεσες βλάβες μεταξύ των τύπου II και των αθηρωμάτων (τύπου IV), με χαρακτηριστική την παρουσία εξωκυττάρων σταγονιδίων λίπους, ιστολογικά.

**Βλάβες τύπου IV (αθηρώματα):** Πρόκειται για την κυρίως αθηροσκληρυντική βλάβη που την χαρακτηρίζει η παρουσία μεγάλης και σαφώς αφοριζόμενης εξωκυττάριας ποσότητας λίπους με τη μορφή χοληστερόλης και εστέρων χοληστερόλης (λιπώδης πυρήνας). Η περιοχή μεταξύ του λιπώδη πυρήνα και της επιφάνειας της πλάκας καταλαμβάνεται από μακροφάγα αφρώδη κύτταρα, πρωτεογλυκάνες, λίγες λείες μυϊκές ίνες και μικρή ποσότητα κολλαγόνου (κάψα). Συνήθως δεν προκαλούν στένωση του αυλού.

**Βλάβες τύπου V:** Αυτό που τις χαρακτηρίζει είναι η ανάπτυξη ινώδους ιστού (κυρίως κολλαγόνου) στην περιοχή του έσω χιτώνα μεταξύ του λιπώδη πυρήνα και του αυλού του αγγείου, και αποτελεί την ινώδη κάψα. Συνήθως προκαλούν στένωση του αυλού. Αναλόγως της ύπαρξης και της σύστασης του λιπώδους πυρήνα, και της σχετικής ποσότητας του ινώδους ιστού της κάψας διακρίνονται σε τρεις τύπους: α) σε βλάβη τύπου Va (ινοαθήρωμα), όταν η ινώδης κάψα περιβάλλει πλούσιο λιπώδη πυρήνα, β) σε βλάβη τύπου Vb (ασβεστωμένη βλάβη), όταν ο λιπώδης πυρήνας είναι ασβεστωμένος, και γ) σε βλάβη τύπου Vc (ινώδης βλάβη), όταν απουσιάζει ο λιπώδης πυρήνας.

**Βλάβες τύπου VI (επιπλεγμένες βλάβες):** Μπορεί να προκαλέσουν οξεία, μερική ή ολική απόφραξη του αυλού της αρτηρίας. Πρόκειται για βλάβες τύπου IV ή V με ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά :

- Επιφανειακές διαβρώσεις ή εξελκώσεις
- Ενδοτοιχωματική αιμορραγία, και
- Επιφανειακή θρόμβωση

Η εξέλιξη των αθηροσκληρυντικών βλαβών μπορεί να θεωρηθεί ότι συμβαίνει σε πέντε στάδια.<sup>22</sup> Στη πρώτη φάση, στις πρώτες δεκαετίες της ζωής, αναπτύσσονται σε περιοχές του αγγειακού δικτύου των στεφανιαίων με στροβιλώδη ροή, οι βλάβες τύπου I-III. Δεν υπάρχουν στενώσεις του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών και συμπτώματα, επιταχύνεται δε η διαδικασία αυτή από την ύπαρξη παραγόντων, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Στη δεύτερη φάση, αναπτύσσονται οι βλάβες τύπου IV και Va, και η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων καθορίζεται από το βαθμό της προκαλούμενης στένωσης του αγγείου. Όταν η προηγούμενη είναι σημαντική, εμφανίζεται στηθάγχη στην προσπάθεια (σταθερή στηθάγχη). Στην επόμενη φάση (τρίτη), η παρουσία ρήξεων ή διαβρώσεων της επιφάνειας των βλαβών τύπου IV και Va, οδηγεί στο σχηματισμό μη αποφρακτικού ενδοαυλικού θρόμβου, και την ανάπτυξη επιπλεγμένων (τύπου VI) βλαβών. Η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων καθορίζεται από το βαθμό της προκαλούμενης στένωσης (αθήρωμα + θρόμβος). Η τέταρτη φάση, είναι ίδια με την προηγούμενη, διαφέρει μόνο στο μέγεθος του σχηματιζόμενου ενδοαγγειακού θρόμβου, που είναι μεγαλύτερος και αποφράσσει πλήρως τον αυλό της αρτηρίας,

προκαλώντας έτσι συμπτώματα στην ηρεμία (ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος). Τέλος, η φάση 5 αποτελεί την εξέλιξη της φάσης 3 ή 4, και χαρακτηρίζεται από την δημιουργία ασβεστωμένων (Vb) ή ινωτικών βλαβών (Vc), που προκαλούν σημαντική στένωση ή προοδευτική απόφραξη του αυλού του αγγείου, και εμφάνιση συμπτωμάτων (στηθάγχη) στην κόπωση.

### 2.3.3. Παθογένεια της αθηροσκλήρωσης

Η επικρατούσα σήμερα άποψη, για την παθογένεια της αθηροσκλήρωσης είναι η θεωρία της «φλεγμονώδους αντίδρασης σε τραυματισμό»,<sup>14,23</sup> σύμφωνα με την οποία ο τραυματισμός του ενδοθηλίου από παράγοντες όπως οι οξειδωμένες LDL, το κάπνισμα και το οξειδωτικό stress λόγω παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, η αρτηριακή υπέρταση ή η αυξημένη διατμητική τάση (shear stress), ο σακχαρώδης διαβήτης, γενετικοί ή φλεγμονώδεις (λοιμώδεις) παράγοντες (χλαμύδια, ιοί κλπ), αποτελούν την εναρκτήρια διαδικασία. Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και χρόνια φλεγμονή του αρτηριακού τοιχώματος.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από αγγειοσύσπαση, διαταραχές της διαπερατότητας του ενδοθηλίου, αυξημένη προσκολλητικότητα μορίων και κυττάρων, υπερπηκτικότητα και υπερπλαστική αντίδραση των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος. Η παθολογική αγγειοσύσπαση αποδίδεται στην διαταραχή της ισορροπίας των αγγειοκινητικών ουσιών που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο (ελαττωμένη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών ουσιών και αυξημένη σύνθεση αγγειοσυσπαστικών ουσιών). Η διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής αποτελεί ένα πρώιμο φαινόμενο της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης και σχετίζεται με την ελαττωμένη δραστηριότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), είτε λόγω ελαττωμένης σύνθεσης, είτε λόγω μειωμένης διάχυσης προς τις λείες μυϊκές ίνες, είτε λόγω αυξημένης αποδόμησης από τα μακροφάγα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια ανώμαλη απάντηση του τοιχώματος σε ερεθίσματα, όπως πχ η χορήγηση ακετυλοχολίνης η οποία στο φυσιολογικό ενδοθήλιο προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ στο δυσλειτουργιών ενδοθήλιο προκαλεί αγγειοσύσπαση.

Η αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, προκαλεί την είσοδο και την παγίδευση μορίων LDL στο αρτηριακό τοίχωμα, τα οποία στη συνέχεια οξειδώνονται (οξειδωμένες LDL) και προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα. Η είσοδος εντός των μακροφάγων και ο σχηματισμός υπεροξειδίων των λιπιδίων, διευκολύνει την συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης εντός των κυττάρων και τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα. Η διαδικασία αυτή θεωρείται προστατευτικός μηχανισμός που προφυλάσσει το ενδοθήλιο και τις λείες μυϊκές ίνες από την τοξική δράση των οξειδωμένων LDL.

Η χρόνια φλεγμονή χαρακτηρίζεται από ποικίλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων T και των αιμοπεταλίων. Σε περιοχές κυρίως του αρτηριακού τοιχώματος, που επικρατούν συνθήκες στροβιλώδους ροής αίματος εντός των αρτηριών, η χαμηλή διατμητική τάση και η παρουσία χημειοτακτικών παραγόντων, όπως πχ οι οξειδωμένες LDL, επάγουν την έκφραση προσκολλητικών μορίων (ICAM, VCAM-1, P σελεκτίνη κλπ) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, με τη μεσολάβηση των οποίων προσκολλώνται έμμορφα στοιχεία του αίματος, όπως μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα T. Τα κύτταρα αυτά, στη συνέχεια διαπερνούν το ενδοθήλιο και

εισέρχονται στο εσωτερικό του τοιχώματος του αγγείου, κάτω από την επίδραση χημειοτακτικών μορίων {χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP-1), οστεοποντίνη, κλπ}. Εκεί πολλαπλασιάζονται με τη δράση παραγόντων όπως ο διεγερτικός παράγοντας των αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (M-CSF) και η ιντερλευκίνη II, περιχαράκωνοντας την φλεγμονώδη αντίδραση στα σημεία των βλαβών. Παράγοντες άλλοι, φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερφερόνη-γ, προκαλούν απόπτωση των μακροφάγων και σχηματισμό του νεκρωτικού πυρήνα των επιπλεγμένων βλαβών.

Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στις περιοχές του βεβλαμένου ή δυσλειτουργικού ενδοθηλίου, στο υποκείμενο εκτεθειμένο κολλαγόνο και τα μακροφάγα, οδηγεί στο σχηματισμό επιφανειακού θρόμβου. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν κυτοκίνες και αναπτυξιακούς παράγοντες, που οδηγούν στην υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, θρομβοξάνη  $A_2$  που προκαλεί αγγειοσύσπαση και περαιτέρω συσσώρευση αιμοπεταλίων, και λευκοτριένια που ενισχύουν περαιτέρω την φλεγμονώδη αντίδραση.

Το επόμενο βήμα στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης είναι η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από το μέσο χιτώνα στον έσω χιτώνα, στην περιοχή που φλεγμαίνει, η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών εκεί, και η παραγωγή από τις λείες μυϊκές ίνες κολλαγόνου, ελαστίνης και γλυκοπρωτεϊνών, που διαμορφώνουν την θεμέλιο ουσία της αθηροσκληρυντικής βλάβης.

Καθώς η διαδικασία της φλεγμονής συνεχίζεται, στις προχωρημένες πλέον αθηροσκληρυντικές βλάβες, η προσκόλληση και η είσοδος μακροφάγων και λεμφοκυττάρων συνεχίζεται, καθώς και ο πολλαπλασιασμός τους εντός της βλάβης. Η ενεργοποίησή τους δε προκαλεί την απελευθέρωση υδρολυτικών ενζύμων, κυτοκινών και αναπτυξιακών παραγόντων, που μεγεθύνουν τη βλάβη και προκαλούν εστιακή νέκρωση στο εσωτερικό της. Οι επαναλαμβανόμενοι αυτοί κύκλοι συσσώρευσης φλεγμονωδών κυττάρων, μετανάστευσης και υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών και ο σχηματισμός ινώδους ιστού, αλλάζουν τη σύσταση και το μέγεθος της πλάκας. Η αθηρωματική πλάκα αποκτά ινώδη κάψα, η οποία διαχωρίζει το εσωτερικό της πλάκας από τον ενδοαγγειακό χώρο, και πυρήνα, αποτελούμενο από λιπίδια και νεκρωτικό υλικό.

#### 2.3.4. Ρήξη αθηροσκληρυντικής πλάκας και αρτηριακή θρόμβωση

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας είναι η αρχή μιας αλληλουχίας γεγονότων που θα οδηγήσουν τελικά στον σχηματισμό του ενδοαγγειακού θρόμβου και την οξεία απόφραξη που χαρακτηρίζει τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα.<sup>24</sup> Συμβαίνει συνήθως σε ασταθείς αθηροσκληρυντικές βλάβες τύπου IV και Va που δεν προκαλούν σημαντική απόφραξη του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας, και χαρακτηρίζονται από μεγάλο λιπώδη πυρήνα, λεπτή ινώδη κάψα και μειωμένη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο.<sup>13,25</sup> Ιστολογικά, οι πλάκες με προδιάθεση για ρήξη, χαρακτηρίζονται από την έντονη παρουσία των στοιχείων της φλεγμονής (αυξημένη πυκνότητα και δραστηριότητα μακροφάγων, κατά τύπους συσσώρευση T λεμφοκυττάρων και έκφραση δεικτών φλεγμονώδους ενεργοποίησης), νεοαγγείωση και ελαττωμένη πυκνότητα λείων μυϊκών ινών και ινών κολλαγόνου.

Η ρήξη της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας αποδίδεται σε μηχανισμούς<sup>12</sup> που σχετίζονται με:

-Μηχανικά αίτια, όπως είναι οι συνθήκες της ροής του αίματος, η αρτηριακή πίεση, η ένταση της μυοκαρδιακής συστολής, η περιμετρική τοιχωματική τάση, το σχήμα και η σύσταση της αθηροσκληρυντικής βλάβης, καθώς και η γωνίωση του εγγύς τμήματος της βλάβης. Χαρακτηριστική είναι η εντόπιση των ρήξεων των έκκεντρων πλακών στην περιοχή του ώμου, δηλαδή στο σημείο που η πλάκα συνορεύει με το υγιές τμήμα, και αποδίδεται στη μέγιστη μηχανική καταπόνηση που συμβαίνει στην θέση αυτή.

-Φλεγμονώδη αίτια. Οι αθηροσκληρυντικές βλάβες που πρόκειται να υποστούν ρήξη, είναι πλούσιες σε μακροφάγα, τα οποία αποδομούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, με φαγοκυττάρωση και έκκριση ενζύμων, οδηγώντας σε λέπτυνση την ινώδους κάψας και προδιαθέτουν έτσι σε ρήξη. Κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία διαδραματίζουν μια ομάδα ουσιών, οι μεταλλοπρωτεΐνες (κολλαγενάση, ζελατινάση, στρομελυσίνη).<sup>26</sup> Τα μακροφάγα υφίστανται αποπτωτικό θάνατο, με διασπορά των μεμβρανικών μικροσωματιδίων τους και δραστηριοποίηση του ιστικού παράγοντα, που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην έναρξη του καταρράκτη της πήξης. Εκτός των μακροφάγων, στις ένοχες βλάβες δραστηριοποιούνται σιτευτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα, τα μεν πρώτα φαίνεται ότι εκκρίνουν πρωτεολυτικά ένζυμα που ενεργοποιούν τις προενζυμικές μορφές των μεταλλοπρωτεϊνών στην περιοχή του αυχένα της βλάβης, συμβάλλοντας έτσι στη λέπτυνση της ινώδους κάψας και την επακόλουθη ρήξη.<sup>27,28</sup>

Μετά τη ρήξη της πλάκας, ακολουθεί ο σχηματισμός του ενδοαγγειακού θρόμβου, η τύχη του οποίου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (πχ συμπαθητική διέγερση, κάπνισμα, αγγειοσύσπαση κλπ) και κυμαίνεται από αυτόματη λύση (στην πλειονότητα των περιπτώσεων), έως και την οργάνωση του, επιθηλιοποίηση και μεγέθυνση της βλάβης, ή σπανιότερα την υφολική ή ολική απόφραξη του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο).<sup>29</sup>

Κριτικό ρόλο στην διαδικασία της θρόμβωσης μετά τη ρήξη της πλάκας, παίζουν τα αιμοπετάλια.<sup>30</sup> Η σύνδεση των αιμοπεταλίων με το υποκείμενο κολλαγόνο της βλάβης, μέσω των υποδοχέων Gr Ia-IIa, οδηγεί σε αλλαγές του σχήματος (ψευδοπόδια) και βιοχημικές αλλαγές, που συνιστούν την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση. Κύριο χαρακτηριστικό της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η εξωτερίκευση του γλυκοπρωτεϊνικού υποδοχέα Gr IIb-IIIa, στον οποίο προσδένονται μόρια ινωδογόνου, που παίζουν το ρόλο γέφυρας που συνδέουν μεταξύ τους γειτονικά αιμοπετάλια. Ακολουθεί η σύντηξη των κοκκίων τους και η απελευθέρωση βιοδραστικών ουσιών (ADP, σεροτονίνη, ινωδογόνο, παράγοντες πήξης, θρομβίνη, παράγων von Willebrand, αυξητικοί παράγοντες, θρομβοξάνη A<sub>2</sub> κλπ). Οι ουσίες αυτές προάγουν την περαιτέρω συσσώρευση των αιμοπεταλίων στην θέση της βλάβης, την προσκόλληση τους στα ενδοθηλιακά και τα μακροφάγα κύτταρα μέσω της P-σελεκτίνης, την σύνδεση μεταξύ τους για το σχηματισμό του λευκού-αιμοπεταλιακού θρόμβου, την αγγειοσύσπαση τοπικά, και την προαγωγή της πηκτικής διαδικασίας.

Η διαδικασία της πήξης του αίματος, χαρακτηρίζεται από ενδογενή, εξωγενή και κοινή οδό, και καταλήγει στη μετατροπή του ινωδογόνου σε μονομερή του ινώδους μέσω της θρομβίνης. Το ινώδες στη συνέχεια πολυμερίζεται αυτόματα και σχηματίζει το δίκτυο της ινικής πάνω στο οποίο παγιδεύονται ερυθρά αιμοσφαίρια, κλπ (ερυθρός θρόμβος). Η αναστολή του μηχανισμού της πήξης συμβαίνει σε διάφορα επίπεδα από ουσίες όπως ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα, η αντιθρομβίνη, οι πρωτεΐνες C και S κλπ. Η διαδικασία της ινωδολύσης, γίνεται από το ένζυμο πλασμίνη, με τη δράση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) πάνω στο



πλάσμινογόνο του πλάσματος. Τόσο το tPA, όσο και ο αναστολέας του παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>31</sup>

### 2.3.5. Μυοκαρδιακή ισχαιμία και νέκρωση

Η ισχαιμία, οριζόμενη γενικά ως ιστική μυοκαρδιακή υποξία, χαρακτηρίζεται από μια ανισορροπία μεταξύ της μυοκαρδιακής αιμάτωσης και των απαιτήσεων σε οξυγόνο. Στις περισσότερες κλινικές καταστάσεις, η ισχαιμία του μυοκαρδίου προκύπτει τόσο από μια αύξηση των αναγκών σε οξυγόνο, όσο και από μια μείωση της παροχής οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

Όταν προεξάρχουν οι αυξημένες απαιτήσεις, συνήθως πρόκειται για σοβαρή χρόνια στεφανιαία απόφραξη, με σοβαρή μείωση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής, παρουσία καταστάσεων που αυξάνουν την μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου (MVO<sub>2</sub>), όπως είναι η άσκηση, η ταχυκαρδία κλπ. (ισχαιμία από αυξημένες ανάγκες ή ισχαιμία υψηλής ροής). Η ισχαιμία από μειωμένη παροχή ή ισχαιμία από χαμηλή ροή, μπορεί να οφείλεται σε σπασμό ή απόφραξη του αγγείου από πλάκα ή θρόμβο, και συχνά σχετίζεται με οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Χαρακτηρίζεται δε, όχι μόνο από στέρηση οξυγόνου του μυοκαρδιακού ιστού, αλλά και από ανεπαρκή απομάκρυνση των μεταβολιτών λόγω μειωμένης αιμάτωσης.

Η ισχαιμία χαμηλής ροής χαρακτηρίζεται από μικρότερη συστολική απόδοση, και μεγαλύτερη διαστολική διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας, σε σχέση με την ισχαιμία υψηλής ροής. Αυτό αποδίδεται στην μειωμένη πίεση αιμάτωσης και τη συσσώρευση μεταβολιτών, κυρίως ανόργανων φωσφορικών που ελαττώνουν την ευαισθησία των μυοϊνιδίων στο ασβέστιο, μειώνοντας έτσι την συσταλτικότητα. Μυοκαρδιακή ισχαιμία μπορεί να προκληθεί και λόγω υποξίας, όταν η παροχή οξυγόνου είναι μειωμένη παρά την επαρκή αιματική ροή, πχ σε αιμοσφαιρινοπάθειες, σε σοβαρή αναιμία, κλπ.

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία έχει επιπτώσεις τόσο στον μεταβολισμό της προσβεβλημένης περιοχής, όσο και στις μηχανικές ιδιότητες (συστολική, διαστολική λειτουργία) και τις ηλεκτρικές ιδιότητες της ισχαιμικής περιοχής<sup>32</sup>. Η χρονική αλληλουχία αυτών των μεταβολών μετά την εγκατάσταση της ισχαιμίας, είναι γνωστή σαν ισχαιμικός καταρράκτης. Ξεκινά με μεταβολικές και βιοχημικές μεταβολές, που οδηγούν σε διαταραχή της κοιλιακής χάλασης και διαστολική δυσλειτουργία, ακολουθεί συστολική δυσλειτουργία με αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης, υποκινησία, ακινησία και ασυγχρονισμός της αριστερής κοιλίας, στη συνέχεια ΗΚΓγραφικές ανωμαλίες του τμήματος ST, και τέλος η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων, όπως η δύσπνοια και στηθάγχη.

Αμέσως μετά την απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας και την εγκατάσταση της ισχαιμίας, η τάση του οξυγόνου στο μυοκάρδιο μειώνεται ταχύτατα. Ο ενεργειακός μεταβολισμός του μυοκαρδίου μετατοπίζεται άμεσα (εντός δευτερολέπτων) από αερόβιος σε αναερόβια γλυκόλυση, η οποία παρέχει πλέον το 80% των φωσφορικών υψηλής ενέργειας στην ισχαιμική ζώνη. Επειδή όμως αυτό δεν επαρκεί για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών, το ιστικό ATP μεταβολίζεται και συσσωρεύεται ADP, και τα αποθέματα των υψηλών ενέργεια φωσφορικών μειώνονται ταχύτατα. Τα αποθέματα γλυκογόνου εξαντλούνται γρήγορα, γιατί η γλυκογονόλυση είναι η κύρια πηγή πλέον υποστρώματος γλυκόζης για την αναερόβια γλυκόλυση, η οποία παράγει γαλακτικό οξύ και ιόντα υδρογόνου. Η συνεχιζόμενη ισχαιμία αθροίζει μεταβολίτες όπως το α-γλυκεροφωσφορικό, γαλακτικό κλπ, η ενδοκυττάρια οξέωση αυξάνει, και

η αδενοσίνη διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο. Το ενδοκυττάριο ιόν ασβεστίου αυξάνει, και το ενδοκυττάριο νάτριο ανταγωνίζεται για να αποβάλει ασβέστιο μέσω της αντλίας ανταλλαγής νατρίου- ασβεστίου. Ταυτόχρονα με την ελάττωση των υψηλής ενέργειας φωσφορικών και την ενδοκυττάριο υπερφόρτωση ασβεστίου, η σύσπαση του μυοκαρδίου μειώνεται και στη συνέχεια σταματά, οι μυοκαρδιακές ίνες επιμηκύνονται, ενώ το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης μειώνεται και εμφανίζονται ισχαιμικές ΗΚΓγραφικές ανωμαλίες.<sup>33</sup>

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία όταν δεν αίρεται, οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Η νέκρωση ξεκινά συνήθως από το υπενδοκάρδιο λόγω της αυξημένης μυοκαρδιακής τάσης και της μειωμένης αγγειοδιασταλτικής εφεδρείας που το χαρακτηρίζει, και επεκτείνεται σαν μέτωπο προς το επικάρδιο. Το μυοκάρδιο με σοβαρή ισχαιμία υπόκειται σε νέκρωση αρχίζοντας το νωρίτερο 15 με 20 λεπτά μετά την απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας. Η ταχύτητα αυτής της εξέλιξης, εξαρτάται κυρίως από το βαθμό της απόφραξης (ολική ή ατελής), τις αιμοδυναμικές συνθήκες (πχ. shock) και την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας.<sup>34</sup> Η αναγνώριση της εξάρτησης της εξέλιξης της μυοκαρδιακής νέκρωσης από το χρόνο από την έναρξη του οξέος επεισοδίου, αποτελεί και τη βάση της στρατηγικής των έγκαιρων παρεμβάσεων για τη διάσωση του μυοκαρδίου.

## 2.4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΦΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι κύριες κλινικές εκφράσεις είναι τρεις (Πίνακας 2):<sup>35</sup>

1. Στηθάγχη ηρεμίας
2. Πρωτοεμφανιζόμενη σοβαρή στηθάγχη, και
3. επιδεινούμενη στηθάγχη

**Πίνακας 2**

| Τρεις Κύριες Μορφές Εμφάνισης της ΑΣ |  |
|--------------------------------------|--|
| Στηθάγχη ηρεμίας*                    | Στηθάγχη η οποία παρουσιάζεται σε ηρεμία και είναι παρατεταμένη συνήθως > 20 min.  |
| Πρωτοεμφανιζόμενη στηθάγχη           | Πρωτοεμφανιζόμενη στηθάγχη βαρύτητας τουλάχιστον κατηγορίας III κατά CCS   |
| Επιδεινούμενη στηθάγχη               | Στηθάγχη η οποία έχει διαγνωσθεί στο παρελθόν και της οποίας οι κρίσεις είναι εμφανώς συχνότερες, η διάρκειά τους μεγαλύτερη και ο ουδός έκλυσής τους χαμηλότερος (πχ αύξηση μεγαλύτερη ή ίση κατά 1 κατηγορία κατά CCS σε βαρύτητα τουλάχιστον κατηγορίας III κατά CCS) |

\* Οι ασθενείς με NSTEMI συνήθως παρουσιάζονται με στηθάγχη ηρεμίας.

Χαρακτηριστική εκδήλωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας είναι η εμφάνιση στηθάγχης. Το τυπικό στηθαγγικό άλγος περιγράφεται ως προκάρδιο συσφιγκτικό άλγος, βάρος, πίεση, κάψιμο ή σφίξιμο συχνά επεκτεινόμενο στον τράχηλο, την κάτω γνάθο, τη

ράχη το επιγάστριο και τα άνω άκρα, συνήθως το αριστερό, διάρκειας συνήθως όχι μεγαλύτερης των 30 λεπτών. Στους ηλικιωμένους ασθενείς και όχι μόνο, τα στηθαγχικά ενοχλήματα συχνά είναι άτυπα. Περιγραφές πόνου που δεν είναι χαρακτηριστικές μυοκαρδιακής ισχαιμίας, περιλαμβάνουν: πλευριτικού τύπου θωρακικά άλγη (επίταση με τις κινήσεις ή τις αναπνοές), εντόπιση αποκλειστικά στην κατώτερη κοιλιακή χώρα, αναπαραγωγή με την ψηλάφηση, πολύ βραχεία (διάρκειας δευτερολέπτων) ή πολύ παρατεταμένα επεισόδια πόνου (διάρκειας ωρών) κλπ.

Μέτρο εκτίμησης της βαρύτητας της στηθαγχικής συμπτωματολογίας αποτελεί η ταξινόμηση της από την Καναδική Καρδιολογική Εταιρία (CCS). Σύμφωνα με αυτήν, στην κατηγορία I, η συνήθης δραστηριότητα δεν προκαλεί στηθάγχη, παρά μόνο η εργώδης και παρατεταμένη προσπάθεια, στην κατηγορία II, υπάρχει μικρού βαθμός περιορισμός της συνήθους δραστηριότητας, πχ στηθάγχη εμφανίζεται στη γρήγορη βάδιση σε ανηφορικό δρόμο, στην κατηγορία III υπάρχει εκσεσημασμένος περιορισμός της συνήθους φυσικής δραστηριότητας, και τέλος στην κατηγορία IV, στηθάγχη εμφανίζεται στην ελάχιστη προσπάθεια και στην ηρεμία (Πίνακας 3).<sup>36</sup>

### Πίνακας 3. Ταξινόμηση της στηθάγχης σύμφωνα με την CCS

#### **ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ I**

Απουσία στηθάγχης στη συνήθη φυσική δραστηριότητα (πχ περπάτημα, άνοδο κλίμακας κλπ). Στηθάγχη παρατηρείται στην εργώδη ή παρατεταμένη προσπάθεια

#### **ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ II**

Μικρού βαθμού περιορισμός της συνήθους δραστηριότητας. Στηθάγχη μπορεί να εμφανιστεί στο γρήγορο περπάτημα (περισσότερο από 2 τετράγωνα) ή στη γρήγορη άνοδο κλίμακας (περισσότερο από 1 όροφο), στο περπάτημα σε ανηφορικό δρόμο κλπ. ή ακόμα μετά από γεύμα, έκθεση στο ψύχος ή συναισθηματική φόρτιση.

#### **ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ III**

Σοβαρός περιορισμός της συνήθους φυσικής δραστηριότητας

#### **ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ IV**

Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς στηθαγχικά συμπτώματα. Στηθάγχη ηρεμίας.

Ο Braunwald το 1989, πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης της ασταθούς στηθάγχης βασισμένο στην βαρύτητα των στηθαγχικών συμπτωμάτων και τις συνθήκες επέλευσης της ισχαιμίας (Πίνακας 4).<sup>35</sup> Η κλινική και προγνωστική σημασία αυτής της ταξινόμησης έχει καταδειχθεί σε διάφορες κλινικές μελέτες και έχει επικρατήσει στην καθημερινή κλινική πράξη. Σύμφωνα με αυτήν, η διαβάθμιση της έντασης της στηθάγχης, κατά σειρά αύξουσας βαρύτητας, εκτείνεται από την πρόσφατης έναρξης (< 2 εβδομάδων) εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας στηθάγχης προσπαθείας (I), την ύπαρξη στηθάγχης ηρεμίας αλλά όχι τις προηγούμενες 48 ώρες (υποξεία στηθάγχη ηρεμίας)(II) έως και την ύπαρξη στηθάγχης ηρεμίας εντός του τελευταίου 48ώρου (οξεία στηθάγχη ηρεμίας)(III). Οι κλινικές συνθήκες κάτω από τις οποίες η στηθάγχη αναπτύσσεται περιλαμβάνει, (α) την εμφάνιση στηθάγχης σαν αποτέλεσμα εξωκαρδιακών αιτίων που επιδεινώνουν την μυοκαρδιακή ισχαιμία όπως πχ ο πυρετός, η αναιμία, ο υπερθυρεοειδισμός, η

υποξία κλπ (δευτεροπαθής στηθάγχη) (Α), (β) την εμφάνιση στηθάγχης επί τη απουσία εξωστεφανιαίων καταστάσεων που μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τη μυοκαρδιακή ισχαιμία (πρωτοπαθής στηθάγχη) (Β), και (γ) εμφάνιση στηθάγχης όπως και στην προηγούμενη περίπτωση, αλλά εντός δύο εβδομάδων μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (μετεμφραγματική στηθάγχη) (Γ).

Γενικά, η πρωτοπαθής στηθάγχη έχει χειρότερη πρόγνωση από την δευτεροπαθή, και η στηθάγχη ηρεμίας (ειδικά εντός 48ώρου), έχει χειρότερη πρόγνωση από την πρόσφατης έναρξης επιδεινούμενη στηθάγχη προσπαθείας.<sup>10</sup>

## 2.5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

### 2.5.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ΗΚΓράφημα 12 απαγωγών αποτελεί θεμελιώδης εξέταση, τόσο για την τεκμηρίωση της κλινικής υποψίας και τη λήψη αποφάσεων, όσο και για την αρχική εκτίμηση του κινδύνου των ασθενών που προσέρχονται με οξεία στεφανιαία σύνδρομα.<sup>37</sup>

**Πίνακας 4. Κατάταξη ασταθούς στηθάγχης**

|  | ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ  |  |   |
|--|---|--|---|
|  | <b>A</b><br>Εμφάνιση στηθάγχης παρουσία εξωκαρδιακών καταστάσεων που προκαλούν ισχαιμία (δευτεροπαθής ασταθής στηθάγχη) | <b>B</b><br>Εμφάνιση στηθάγχης απουσία εξωκαρδιακών αιτιών (πρωτοπαθής ασταθής στηθάγχη) | <b>C</b><br>Εμφάνιση στηθάγχης εντός 2 εβδομάδων από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (μετεμφραγματική στηθάγχη) |
| <b>Βαρύτητα</b>  |   |  |   |
| <b>I.</b> Πρόσφατης έναρξης σοβαρή στηθάγχη ή επιδεινούμενη στηθάγχη. Απουσία στηθάγχης ηρεμίας.               | <b>IA</b>   | <b>IB</b>  | <b>IC</b>   |
| <b>II.</b> Στηθάγχη ηρεμίας εντός του μηνός αλλά όχι εντός των προηγούμενων 48 ωρών (υποξεία στηθάγχη ηρεμίας) | <b>IIA</b>  | <b>IIB</b>   | <b>IIC</b>  |
| <b>III.</b> Στηθάγχη ηρεμίας εντός των προηγούμενων 48 ωρών (οξεία στηθάγχη ηρεμίας)                           | <b>IIIA</b>   | <b>IIIB</b>  | <b>IIIC</b>   |

Παροδικές μεταβολές του ST διαστήματος, κατά τη διάρκεια συμπτωματικού επεισοδίου σε ηρεμία, που υποχωρούν με την ύφεση των συμπτωμάτων, υποδηλώνουν σαφώς οξεία ισχαιμία, και πιθανότητα σοβαρής υποκείμενης στεφανιαίας νόσου. Οι ασθενείς που προσέρχονται με εμμένουσα ανασπασή του ST διαστήματος είναι υποψήφιοι για θεραπεία επαναιμάτωσης (ινωδόλυση ή πρωτογενής αγγειοπλαστική), αντίθετα οι ασθενείς που παρουσιάζονται με κατάσπασή του ST διαστήματος, θεωρούνται αρχικά ότι έχουν ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανασπασή του ST. Η διάκριση θα γίνει όπως αναφέρθηκε, με τη μέτρηση των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης στον ορό.

Τα συχνότερα ευρήματα είναι: α) οι παροδικές μεταβολές του ST διαστήματος (ανασπασή ή κατάσπασή, 1mm ή μεγαλύτερη, σε δύο τουλάχιστον γειτονικές

απαγωγές του ΗΚΓραφήματος), και β) η αναστροφή των επαρμάτων  $T \geq 1\text{mm}$  στις απαγωγές με υψηλό έπαρμα R. Η παρουσία εκσεσημασμένης (ίσης ή μεγαλύτερης από 0,2mV) συμμετρικής αναστροφής των κυμάτων T στις προκάρδιες απαγωγές υποδηλώνει ισχυρά την παρουσία οξείας ισχαιμίας στην περιοχή κατανομής του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστεράς στεφανιαίας αρτηρίας. Η παραμονή των αλλοιώσεων που αναφέρθηκαν για χρονικό διάστημα πέραν των 12 ωρών, συνηγορούν για εξέλιξη σε έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q. Οι μη ειδικές μεταβολές του κύματος T και του διαστήματος ST (απόκλιση του ST μικρότερη από 0,05 mV ή αναστροφή του T μικρότερη ή ίση από 0,2 mV), δεν προσφέρουν ιδιαίτερες πληροφορίες. Φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα παρατηρείται στο 5% των ασθενών.

Τα ΗΚΓραφικά ευρήματα αποτελούν ανεξάρτητο δείκτη της πιθανότητας θανάτου και επιπλοκών,<sup>38</sup> και η προγνωστική σημασία των ΗΚΓραφικών μεταβολών παραμένει ακόμα και μετά τη προσαρμογή με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις μετρήσεις των καρδιακών δεικτών.<sup>39</sup> Γενικά, οι ασθενείς με κατάσπαση του ST διαστήματος διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επακόλουθων ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων, σε σύγκριση με αυτούς που έχουν μεμονωμένη αναστροφή των κυμάτων T, και αυτοί με τη σειρά τους διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο έναντι αυτών που έχουν φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά την προσέλευση. Ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομο και μη διαγνωστικό ΗΚΓράφημα στην είσοδο (υπερτροφία, αποκλεισμό αριστερού σκέλους, βηματοδοτικό ρυθμό κλπ) διατρέχουν επίσης υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών συμβάντων και θανάτου.<sup>40</sup>

## 2.5.2. Βιοχημικοί καρδιακοί δείκτες

Οι βιοχημικοί καρδιακοί δείκτες είναι χρήσιμοι τόσο για την διάγνωση της ύπαρξης μυοκαρδιακής νέκρωσης, όσο και για την εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών και την διαβάθμιση του κινδύνου.<sup>41</sup> Πρόκειται για ενδοκυττάρια μακρομόρια που διαχέονται στον εξωκυττάριο χώρο μετά τη λύση της μεμβράνης του κυττάρου, σαν συνέπεια της νέκρωσης, και από κει μεταφέρονται στην μικροκυκλοφορία της καρδιάς και τελικά στην περιφερική κυκλοφορία, όπου και ανιχνεύονται. Για τους ασθενείς χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, στους οποίους η διάγνωση μπορεί να είναι ασαφής, η παρουσία τους στο αίμα επιβεβαιώνει την διάγνωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και την ύπαρξη εμφράγματος.<sup>42</sup>

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης είναι οι εξής :

- Το κλάσμα MB της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK-MB). Αποτελούσε μέχρι πρόσφατα τον κύριο καρδιακό δείκτη του ορού στην εκτίμηση των ΟΣΣ. Από τις ισομορφές της μόνο η CK-MB2 υπάρχει στο μυοκάρδιο, ενώ η CK-MB1 υπάρχει στο πλάσμα. Πρόκειται για ένζυμο του κυτταροπλάσματος, τα επίπεδα του στο αίμα αυξάνουν μετά από 2-4 ώρες από την μυοκαρδιακή νέκρωση, και στερείται γενικά απόλυτης ειδικότητας λόγω της ύπαρξης σε μικρές ποσότητες στο αίμα των φυσιολογικών ατόμων, αλλά και λόγω της αύξησης που παρατηρείται σε καταστάσεις όπως πχ σε σοβαρό μυϊκό τραυματισμό, μετά από εργώδη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, κλπ.
- Η μυοσφαιρίνη. Αυξάνεται νωρίτερα από τους άλλους δείκτες (περίπου σε 1-4 ώρες από την μυοκαρδιακή νέκρωση), αλλά στερείται ειδικότητας, και αυξάνεται επίσης και σε εξωκαρδιακές καταστάσεις όπως και η CK-MB.

- c. Οι καρδιακές τροπονίνες. Το σύμπλεγμα της τροπονίνης αποτελείται από τρεις υπομονάδες : την τροπονίνη T (TnT), την τροπονίνη I (TnI) και την τροπονίνη C. Πρόκειται για δομικές πρωτεΐνες των μυοϊνιδίων, που ρυθμίζουν την εξαρτώμενη από το ασβέστιο αλληλεπίδραση ακτίνης- μυοσίνης. Οι καρδιακές ισομορφές της τροπονίνης T και τροπονίνης I, ανιχνεύονται με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν ειδικές αλληλουχίες των αμινοξέων τους, εκφράζονται αποκλειστικά στον καρδιακό μυ, και έχουν την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση μυοκαρδιακής νέκρωσης. Σε ένα ποσοστό περίπου 30% των ασθενών που προσέρχονται με στηθάγχη ηρεμίας χωρίς ανασπασή του ST, η αύξηση των τροπονινών προσδιορίζει την ύπαρξη εμφράγματος, ενώ τα επίπεδα του CK-MB παραμένουν φυσιολογικά.

Ο χρόνος εμφάνισης και οι μεταβολές της συγκέντρωσης στο πλάσμα, είναι διαφορετικές για τον κάθε καρδιακό δείκτη και προσδιορίζουν την καμπύλη του. Γενικά, οι ισομορφές της CK-MB και η μυοσφαιρίνη αποτελούν τους ταχύτερα αυξανόμενους δείκτες (περίπου 2-4 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων), ενώ οι τροπονίνες (TnT και TnI) που χαρακτηρίζονται από υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία, αυξάνουν πολύ αργότερα (περίπου 12 ώρες).

Η προγνωστική σημασία των αυξημένων επιπέδων των τροπονινών στο πλάσμα έχει καταδειχθεί σε διάφορες μελέτες και φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, τα ΗΚΓγραφικά ευρήματα και τα ευρήματα από την δοκιμασία κόπωσης προ της εξόδου του ασθενούς από το νοσοκομείο.<sup>43</sup> Η ύπαρξη αυξημένης τροπονίνης σε ασθενείς με ΟΣΣ, προσδιορίζει ένα πληθυσμό με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και νέου εμφράγματος, και μάλιστα με σχέση ποσοτική.<sup>44,45</sup> Οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο από την εφαρμογή πιο επιθετικής αντιαιμοπεταλιακής και αντιθρομβωτικής αγωγής [αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων των αιμοπεταλίων IIb/IIIa και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) πχ. δαλτεπαρίνη].<sup>46,47</sup>

### 2.5.3. Φλεγμονώδεις και άλλοι δείκτες

Δείκτες της δραστικότητας του συστήματος πήξης όπως τα ινωδοπεπτίδια του ορού και το ινωδογόνο, έχουν αναφερθεί σαν προγνωστικοί δείκτες στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.<sup>48,49</sup> Η αύξηση του ινωδογόνου στη μελέτη FRISC συνοδεύτηκε από αύξηση της θνητότητας και νοσηρότητας, ανεξάρτητα από τα ΗΚΓγραφικά ευρήματα και τα επίπεδα της τροπονίνης.

Δείκτες που σχετίζονται με τη διαδικασία της φλεγμονής σαν παθογενετικό μηχανισμό στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, έχουν εκτιμηθεί, όπως η CRP, το αμυλοειδές Α του ορού και η ιντερλευκίνη-6. Οι ουσίες αυτές, γνωστές και σαν «πρωτεΐνες οξείας φάσης», απελευθερώνονται από το ήπαρ σαν αποτέλεσμα της δράσης κυτοκινών, και έχει βρεθεί ότι παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η CRP υψηλής ευαισθησίας (CRP-hs) έχει μελετηθεί περισσότερο, έτσι αυξημένες τιμές έχουν υψηλή προγνωστική αξία για μείζονα καρδιακά συμβάματα (θάνατος, έμφραγμα, επείγουσα επαναγγείωση), ειδικά σε ασθενείς με ενδείξεις μυοκαρδιακής βλάβης.

#### 2.5.4. Υπερηχογράφημα καρδιάς

Η εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας αποτελεί μια σημαντική προγνωστική παράμετρο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας που αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη παράμετρο, μπορεί εύκολα και γρήγορα να προσδιοριστεί με το διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Παροδικές διαταραχές της συστολικής πάχυνσης και κίνησης εντοπισμένων μυοκαρδιακών τμημάτων (υποκινησία, ακινησία, δυσκινησία) της αριστερής κοιλίας, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Η εκτίμηση και ποσοτικοποίηση αυτών των μεταβολών αποτελούν την βάση του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας (wall motion score index, WMSI) της αριστερής κοιλίας.<sup>50</sup> Το υπερηχογράφημα είναι εξέταση αναντικατάστατη, παρά την κλίνη του ασθενούς, για τον έλεγχο τυχόν επιπλοκών (πχ ισχαιμική ανεπάρκεια μιτροειδούς), συνυπαρχουσών καταστάσεων και άλλων υποκείμενων παθήσεων που επηρεάζουν την πρόγνωση του ασθενούς.

#### 2.5.5. Στεφανιαία αρτηριογραφία

Η στεφανιαία αρτηριογραφία είναι χρήσιμη για τον καθορισμό της ανατομίας του στεφανιαίου δικτύου σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη/ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST, καθώς και για την αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου που είναι δυνατόν να ωφεληθούν από την πρώιμη επαναγγείωση. Η τυπική βλάβη της ασταθούς στηθάγχης ή του εμφράγματος χωρίς ανάσπαση του ST (ένοχη βλάβη), συνήθως είναι έκκεντρη, ασύμμετρη, με προεξέχοντα χείλη και συχνά με παρουσία θρόμβου (επιπλεγμένη βλάβη). Η παρουσία ολικών αποφράξεων, πολλαπλών ελλειμμάτων πλήρωσης και εξελκωμένων πλακών είναι συχνότερη στο NSTEMI έναντι της ασταθούς στηθάγχης, με σημαντική όμως αλληλοεπικάλυψη.

#### 2.5.6. Δοκιμασία κόπωσης

Η κλασική δοκιμασία κόπωσης (κυλιόμενος τάπητας, εργομετρικό ποδήλατο κλπ) και γενικά οι μη επεμβατικές δοκιμασίες εκτίμησης του κινδύνου (σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία, φαρμακολογικές δοκιμασίες), έχουν σαν στόχο να καθοριστεί η παρουσία ισχαιμίας με σκοπό τη λήψη αποφάσεων περαιτέρω αντιμετώπισης, και να εκτιμηθεί η πρόγνωση. Δοκιμασία κόπωσης (ΔΚ) χαμηλής φόρτισης έργου (συμπλήρωση του σταδίου II κατά Bruce) μπορεί να διεξαχθεί σε όλους τους, ασυμπτωματικούς για 24-48 ώρες, χαμηλού κινδύνου ασθενείς, ενώ ΔΚ η οποία διακόπτεται από την εμφάνιση συμπτωμάτων, μπορεί να διεξαχθεί σε σταθεροποιημένους ασθενείς χωρίς στοιχεία ισχαιμίας σε 7 έως 10 ημέρες από το οξύ επεισόδιο.

Η πρόκληση ισχαιμίας σε χαμηλό καρδιακό έργο [λιγότερο από 6,5 μεταβολικά ισοδύναμα (METs)], η παρουσία ανάσπασης ή κατάσπασης του ST μεγαλύτερης από 0,2mV, αδυναμία ανόδου ή και πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά την κόπωση, μεταβολές του ST σε πολλαπλές απαγωγές που αντανακλά πολλαπλές βλάβες του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου ή παρατεταμένο (περισσότερο από 6 λεπτά) χρονικό

διάστημα μέχρι την αποκατάσταση των μεταβολών του ST μετά τη διακοπή της άσκησης, συνηγορούν για σοβαρή αποφρακτική νόσο των στεφανιαίων αρτηριών και υψηλό κίνδυνο δυσμενούς έκβασης μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.<sup>51</sup>

## 2.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ασθενείς με ΑΣ/NSTEMI, που χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και θανάτου (υποτροπιάζοντα στηθαγχικά επεισόδια ηρεμίας, αυξημένες τροπονίνες, ανάσπαση ή κατάσπαση του ST διαστήματος κλπ) πρέπει να εισάγονται σε μονάδα συνεχούς ΗΚΓγραφικής και αιμοδυναμικής παρακολούθησης (Στεφανιαία Μονάδα). Η ιδανική αντιμετώπιση της ΑΣ/NSTEMI έχει σαν στόχους, αφενός μεν την άμεση ανακούφιση από την ισχαιμία, αφετέρου δε την πρόληψη σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα). Οι στόχοι αυτοί επιτυγχάνονται με κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση που περιλαμβάνει αντιϊσχαιμική θεραπεία, αντιαιμοπεταλιακή και αντιθρομβωτική θεραπεία, συνεχή εκτίμηση του κινδύνου και χρήση επεμβατικών μεθόδων.<sup>52</sup>

### 2.6.1 Αντιϊσχαιμική θεραπεία

Τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου ή προκαλούν αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών. Το τελικό αποτέλεσμα έτσι είναι, είτε η αύξηση της στεφανιαίας ροής αίματος στην ισχαιμική περιοχή, είτε η μείωση των ενεργειακών αναγκών του μυοκαρδίου λόγω ελάττωσης της καρδιακής συχνότητας, της συσταλτικότητας ή της τοιχωματικής τάσης, ανάλογα. Τα κυριότερα αντιϊσχαιμικά φάρμακα είναι τα νιτρώδη, οι αναστολείς των β- αδρενεργικών υποδοχέων και οι ανταγωνιστές του ασβεστίου.

Η χρήση των **νιτρωδών** στην ασταθή στηθάγχη βασίζεται κατά κύριο λόγο στην κλινική εμπειρία, η ευεργετική τους δε δράση αποδίδεται στην αγγειοδιαστολή που προκαλούν στις στεφανιαίες αρτηρίες μέσω της απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) από το ενδοθήλιο των αγγείων. Αυξάνουν έτσι την στεφανιαία ροή και την προσφορά οξυγόνου στο ισχαιμικό μυοκάρδιο αφενός, ενώ μέσω της αγγειοδιαστολής στις περιφερικές αρτηρίες και φλέβες αφετέρου, ελαττώνουν το μεταφορτίο και το προφορτίο της αριστεράς κοιλίας και ελαττώνουν τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου. Επιπρόσθετα, βελτιώνουν τη ροή του παράπλευρου στεφανιαίου δικτύου και εμποδίζουν τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Χορηγούνται ενδοφλέβια σε συνεχή στάγδην έγχυση ή από το στόμα ή διαδερμικά, αναλόγως της βαρύτητας της στηθαγχικής συμπτωματολογίας.

Οι **β- αναστολείς** αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ουσιών που κοινό τους χαρακτηριστικό είναι η συναγωνιστική αναστολή των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών στο επίπεδο των β- αδρενεργικών υποδοχέων. Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, η ευμενής τους δράσεις αποδίδονται στον αποκλεισμό των β<sub>1</sub> αδρενεργικών υποδοχέων της καρδιάς, αποκαθιστώντας την ισορροπία μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ελάττωσης της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και της έντασης της συστολής (μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου) και μέσω αύξησης της στεφανιαίας



ροής, λόγω της βραδυκαρδίας και της εξ αυτής αύξησης της διαστολικής περιόδου (αύξηση της προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο). Οι β- αναστολείς έχουν και άλλες ευεργετικές δράσεις, μη σχετιζόμενες με το ενεργειακό ισοζύγιο της καρδιάς, όπως αντιαρρυθμικές δράσεις μέσω σταθεροποίησης των μεμβρανών και ελάττωσης των μετεκπολώσεων, σταθεροποίηση της ασταθούς αθηρωματικής πλάκας, αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων κλπ. Η ενδοφλέβια χορήγηση προτιμάται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η θεραπεία από το στόμα έχει στόχο γενικά καρδιακή συχνότητα ηρεμίας περίπου 50-60 σφύξεις ανά λεπτό.

Οι **ανταγωνιστές ασβεστίου** δρουν αναστέλλοντας την δίοδο των ιόντων  $\text{Ca}^{+2}$  διαμέσου των διαύλων του, με συνέπεια α) αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων και των αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα αύξηση της στεφανιαίας ροής και ελάττωση της αρτηριακής πίεσης αντίστοιχα, και β) αρνητική ινότροπο δράση και βραδυκαρδία (διλτιαζέμη, βεραπαμίλη) με αποτέλεσμα την ελάττωση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου. Οι ανταγωνιστές ασβεστίου ανακουφίζουν από τα συμπτώματα της στηθάγχης και συνήθως χορηγούνται σαν επιπλέον θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη β- αναστολείς και νιτρώδη, ή όταν οι β- αναστολείς αντενδείκνυνται ή σε αγγειοσυσπαστική στηθάγχη που αποτελούν και την θεραπεία εκλογής.

## 2.6.2. Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και υπάρχουν τα εξής : η ασπιρίνη, οι αναστολείς του ADP και οι ανταγωνιστές των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων  $\text{Pb/IIIa}$  των αιμοπεταλίων.

Η **ασπιρίνη**, οφείλει τη δράση της στην μη αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX). Το ένζυμο αυτό που έχει δύο ισομορφές (COX-1 και COX-2) μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνη  $\text{H}_2$  και στη συνέχεια θρομβοξάνη  $\text{A}_2$  και άλλες προσταγλανδίνες. Η θρομβοξάνη  $\text{A}_2$  παράγεται στα αιμοπετάλια και προκαλεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αγγειοσυσπασση, ενώ η προστακυκλίνη που παράγεται από το ενδοθήλιο και αναστέλλεται επίσης, έχει γενικά αντίθετες δράσεις. Το τελικό αποτέλεσμα πάντως είναι η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, ενώ άλλες ευεργετικές δράσεις της ασπιρίνης περιλαμβάνουν την αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από τα ουδετερόφιλα, αγγειοδιαστολή από αύξηση της σύνθεσης NO και αντιοξειδωτική δράση. Θεραπεία με ασπιρίνη ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με υποψία ΟΣΣ, εκτός αν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις.<sup>53</sup>

Η **τικλοπιδίνη** και η νεώτερη **κλοπιδογρέλη** αναστέλλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω μη αναστρέψιμης αναστολής του αιμοπεταλιακού υποδοχέα του ADP. Στη μελέτη CURE,<sup>54</sup> η επιπρόσθετη χορήγηση κλοπιδογρέλης (σε δόση 300mg εφάπαξ αρχικά και 75 mg/ημέρα στη συνέχεια) σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που ελάμβαναν ήδη ασπιρίνη και ηπαρίνη, είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της θνητότητας κατά 20%. Θεραπεία με κλοπιδογρέλη πρέπει να εφαρμόζεται οξέως σε όλους τους ασθενείς με ΟΣΣ και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 9-12 μήνες μετά, ακόμα σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν άμεσα σε στεφανιογραφία, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν stent και τέλος σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στην ασπιρίνη, σαν εναλλακτική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.<sup>55</sup>

Οι **αναστολείς των υποδοχέων  $\text{Gp Pb/IIIa}$** , δρουν στην τελική κοινή οδό της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, τον υποδοχέα  $\text{Pb/IIIa}$ , και η κατηγορία

περιλαμβάνει τα εξής μόρια : την αμπσιξιμάμπη, την επιφιμπατίδη και την τιροφιμπάνη, λαμιφιμπάνη. Οι ουσίες αυτές δρουν συνδεδεμένες τόσο με τις ενεργές όσο και με τις ανενεργές μορφές των υποδοχέων, εμποδίζοντας έτσι την διασταυρούμενη σύνδεση των αιμοπεταλίων με το ινωδογόνο για το σχηματισμό γεφυρών και την έναρξη της συσσώρευσης αυτών. Το μεγαλύτερο όφελος από την χορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων Gr IIb/IIIa, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών (κυρίως η αμπσιξιμάμπη), ενώ τα οφέλη από την χορήγηση σε ασθενείς με ΟΣΣ (επιπρόσθετα της ασπιρίνης και μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης), είναι σημαντικά (κυρίως επιφιμπατίδη και τιροφιμπάνη), ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με συνεχιζόμενη ισχαιμία, θετική τροπονίνη κλπ που πρόκειται να αντιμετωπιστούν επεμβατικά (αγγειοπλαστική).<sup>52,56</sup>

### 2.6.3. Αντιπηκτική θεραπεία

Τα αντιπηκτικά φάρμακα χορηγούνται στην οξεία φάση των ασταθών ισχαιμικών συνδρόμων και περιλαμβάνονται η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB), οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης και σε επιλεγμένες περιπτώσεις τα κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Η **μη κλασματοποιημένη (κλασική) ηπαρίνη**, αποτελεί τον πιο παλιό εκπρόσωπο της αντιθρομβωτικής αγωγής στα ΟΣΣ. Πρόκειται για μια γλυκοζαμινογλυκάνη που οφείλει την αντιπηκτική της δράση στην κατάλυση της αντίδρασης που αδρανοποιεί την ενεργοποιημένη θρομβίνη (IIa) από την αντιθρομβίνη (AT-III), δρώντας σαν υπόστρωμα για την σύνδεση των δύο μορίων. Όταν χορηγείται μαζί με την ασπιρίνη σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, ο κίνδυνος θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου μειώνεται κατά 30%. Η διάρκεια της θεραπείας ανέρχεται σε 5-7 ημέρες. Προβλήματα αναφορικά με τη χρήση της ηπαρίνης σαν αντιπηκτικό φάρμακο, έχουν να κάνουν με την σύνδεση των μορίων της με πρωτεΐνες του πλάσματος και διάφορα κύτταρα, με συνέπεια ποικίλη και μη προβλέψιμη αντιπηκτική δράση που καθιστά αναγκαία την παρακολούθηση και ρύθμιση της δόσης με βάση τις μετρήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT), αλλά και την ιδιότητα της να μην συνδέεται με την θρομβίνη που είναι ήδη συνδεδεμένη στην ινική.<sup>57</sup>

Οι **ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB)** προέρχονται από την μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη με χημικό ή ενζυμικό αποπολυμερισμό, πρόκειται δε για αλυσίδες μονοσακχαριτών μικρού μοριακού βάρους (περίπου 5000). Σε σχέση με την κλασική ηπαρίνη, οι HXMB καταλύουν σε ισχυρότερο βαθμό την αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa) από την αντιθρομβίνη, σε σύγκριση με την αναστολή της θρομβίνης (μεγαλύτερη αντι- Xa/ αντι- IIa δράση). Πλεονεκτήματα τους έναντι της κλασικής ηπαρίνης είναι ο μικρότερος βαθμός σύνδεσης τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και η σταθερή κάθαρση που είναι ανεξάρτητη της δόσης, με αποτέλεσμα περισσότερο προβλέψιμο και παρατεταμένο αντιπηκτικό αποτέλεσμα και έτσι δεν είναι αναγκαία η εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής τους δράσης.<sup>58</sup>

Οι **άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης** (ιρουδίνη κλπ), αναστέλλουν πολύ ειδικά τη θρομβίνη χωρίς την ανάγκη κάποιου συμπαράγοντα όπως είναι η αντιθρομβίνη. Η ιρουδίνη, προς το παρόν έχει ένδειξη σαν εναλλακτική αντιπηκτική θεραπεία,<sup>59</sup> σε ασθενείς με ΟΣΣ που εμφάνισαν θρομβοπενία προκαλούμενη από την ηπαρίνη.

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, σε αντίθεση με τα προηγούμενα αντιπηκτικά που χορηγούνται παρεντερικά, προορίζονται για χρήση από το στόμα, σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών, πχ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Ο ενδεχόμενος ρόλος της μακροχρόνιας θεραπείας με αντιπηκτικά peros, σε ασθενείς με ΑΣ/ΝΣΤΕΜΙ δεν έχει πάντως ακόμα καθοριστεί.

### 3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

#### 3.1. ANATOMIA

Το πνευμονογαστρικό και τα συμπαθητικά νεύρα συνδέουν τη καρδιά με το κεντρικό νευρικό σύστημα, μεταφέροντας πληροφορίες από την καρδιά, μέσω των προσαγωγών νευρικών οδών, και αντίστροφα από το κεντρικό νευρικό σύστημα στην καρδιά μέσω των απαγωγών νευρών.

Η γνώση των ανατομικών οδών και της γεωγραφικής κατανομής των απολήξεων του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στη καρδιά, αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε καταστάσεις που διακόπτεται ή μεταβάλλεται η νεύρωση λόγω ισχαιμίας ή νέκρωσης.

#### 3.1.1. Περιφερικό αυτόνομο νευρικό σύστημα

Η περιφερική μοίρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελείται από :

- απαγωγούς κινητικούς νευρώνες
- από τα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και από
- προσαγωγούς αισθητικούς νευρώνες

#### Εξωκαρδιακά Νεύρα

Η παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς προέρχεται αποκλειστικά από κλάδους των δύο πνευμονογαστρικών νευρών, εκατέρωθεν. Το πνευμονογαστρικό ν. αναδύεται στην οπίσθια παρελαϊκή αύλακα του προμήκου και εξέρχεται από το κρανίο διαμέσου του σφαγιτιδικού τρήματος. Στην πορεία του προς τα κάτω, στην τραχηλική μοίρα, χορηγεί 2-3 κλάδους (άνω καρδιακοί κλάδοι) και στη θωρακική μοίρα, το μεν δεξιό πνευμονογαστρικό χορηγεί στο ύψος της υποκλείδιας αρτηρίας το δεξιό κάτω λαρυγγικό (παλίνδρομο) νεύρο, το δε αριστερό πνευμονογαστρικό

χορηγεί, στο ύψος της αορτής περίπου, το αριστερό κάτω λαρυγγικό (παλίνδρομο) νεύρο. Ίνες από το κάτω λαρυγγικό νεύρο (κάτω καρδιακοί κλάδοι) καθώς και οι άνω καρδιακοί κλάδοι μαζί με συμπαθητικές νευρικές ίνες, θα συναποτελέσουν το καρδιακό πλέγμα. Διάφορα μικρά γάγγλια που υπάρχουν στο πλέγμα αυτό και το μεγαλύτερο από αυτά που λέγεται καρδιακό γάγγλιο, αποτελούν τους σταθμούς του πνευμονογαστρικού ΝΣ που θα δώσουν τις μεταγαγγλιακές ίνες για την καρδιά.

Η συμπαθητική νευρώση της καρδιάς ξεκινά από τα Θ<sub>1</sub>-Θ<sub>5</sub> ή Θ<sub>6</sub> μυελοτόμια και φτάνει ή στα αντίστοιχα γάγγλια του συμπαθητικού στελέχους ή ανέρχεται προς τα επάνω στα τρία αυχενικά γάγγλια. Συγκεκριμένα, προγαγγλιακές ίνες με τον λευκό αναστομωτικό κλάδο από το Θ<sub>1</sub> νευροτόμιο του ΝΜ περνούν μέσα στο συμπαθητικό στέλεχος στο Θ<sub>1</sub> συμπαθητικό γάγγλιο και στη συνέχεια ανέρχονται προς τα πάνω διαμέσου των μεσογαγγλίων συνδέσμων, μέχρι το πρώτο αυχενικό γάγγλιο. Προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες από το Θ<sub>2</sub> έως το Θ<sub>5</sub> θωρακικό συμπαθητικό κέντρο διοχετεύονται στα γάγγλια της σύστοιχης μοίρας του συμπαθητικού στελέχους, και από εκεί με μεταγαγγλιακές ίνες στο καρδιακό πλέγμα με τα αντίστοιχα θωρακικά νεύρα. Η αυχενική μοίρα του συμπαθητικού στελέχους βρίσκεται πίσω από την προσπονδυλική περιτονία, περιλαμβάνει δε το άνω, το μέσο και το κάτω αυχενικό γάγγλιο. Από όλα αυτά τα γάγγλια, ξεκινούν μεταγαγγλιακές ίνες οι οποίες, διαμορφώνουν το άνω, μέσο και κάτω καρδιακό νεύρο, αντίστοιχα με τα αυχενικά γάγγλια, και από εκεί φτάνουν στα καρδιακά πλέγματα. Το κάτω αυχενικό γάγγλιο, συχνά συγχωνεύεται με το πρώτο θωρακικό και συναπαρτίζει το λεγόμενο αστεροειδές γάγγλιο.

Αν και υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη στην κατανομή της εξωκαρδιακής νευρώσης της καρδιάς, είναι γενικά αποδεκτό ότι υπάρχει κάποιος βαθμός «ασυμμετρίας». Τα δεξιά συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα επιδρούν στο φλεβόκομβο περισσότερο από ότι στον κολποκοιλιακό κόμβο, ενώ τα αριστερά συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα επηρεάζουν περισσότερο τον κολποκοιλιακό κόμβο σε σχέση με τον φλεβόκομβο.

Στα δεξιά, η είσοδος των παρασυμπαθητικών νευρών στην περιοχή του ανώτερου τμήματος του κόλπου και της περιοχής του φλεβοκόμβου, πραγματοποιείται με νευρικές προεκτάσεις κατά μήκος της σύνδεσης κόλπου- άνω κοίλης φλέβας, της αζύγου φλέβας και του συμπλέγματος των δεξιών πνευμονικών φλεβών.

Αριστερά, οι παρασυμπαθητικές ίνες που νευρώνουν την περιοχή του φλεβοκόμβου είναι ποσοτικά λιγότερες, αλλά οι οδοί της νευρώσης είναι παρόμοιοι με αυτούς δεξιά. Τόσο οι δεξιές, όσο και οι αριστερές παρασυμπαθητικές ίνες που προορίζονται για την περιοχή του κολποκοιλιακού κόμβου, εισέρχονται στην καρδιά στο σημείο συμβολής της κάτω κοίλης φλέβας με την κατώτερη επιφάνεια του αριστερού κόλπου, και μπορεί να εξαιρεθούν πλήρως με χειρουργική εκτομή του τριγωνικού λιπώδους ιστού που εντοπίζεται στη συγκεκριμένη περιοχή. Οι οδοί αυτοί είναι τόσο διακριτοί, ώστε οι παρασυμπαθητικές ίνες του φλεβοκόμβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, μπορεί να διαταμούν εκλεκτικά, με διατήρηση ακεραιότητας της συμπαθητικής νευρώσης στις αντίστοιχες περιοχές.

Οι συμπαθητικές ίνες που νευρώνουν την περιοχή του φλεβοκόμβου (στο σκύλο), δεξιά, προέρχονται κατά κύριο λόγο από το δεξιό αστεροειδές (κάτω) καρδιακό νεύρο, το οποίο ακολουθεί την πορεία της άνω κοίλης φλέβας και της αζύγου φλέβας προς το πνευμονικό πλέγμα και τον δεξιό κόλπο. Αριστερά, το πλάγιο κοιλιακό νεύρο πορεύεται πλαγίως, πάνω από την αορτή και την πνευμονική αρτηρία, όπου λαμβάνει κλάδους από το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο και παρέχει τις μείζονες συμπαθητικές νευρικές ίνες για τη νευρώση του κολποκοιλιακού κόμβου.

Οι περισσότερες από τις απαγωγές συμπαθητικές ώσεις, μεταβιβάζονται στο κοιλιακό μυοκάρδιο του σκύλου κατά μήκος του υποκλείδιου τόξου, από μεταγαγγλιακές ίνες του δεξιού και αριστερού αστεροειδούς γαγγλίου. Η συμπαθητική εννεύρωση των κοιλιών, ακολουθεί την πορεία κατά μήκος της νωτιαίας επιφάνειας της κοινής πνευμονικής αρτηρίας προς το πλέγμα που τροφοδοτεί το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Τα συμπαθητικά νεύρα κατανέμονται στο κοιλιακό μυοκάρδιο σε επιφανειακά επικαρδιακά στρώματα, κατά κύριο λόγο κατά μήκος των οδών των στεφανιαίων αρτηριών, και στη συνέχεια διεισδύουν στο μυοκάρδιο.

Δεξιά, η κύρια οδός προς την καρδιά είναι το παλίνδρομο καρδιακό νεύρο, ενώ αριστερά είναι το κοιλιοπλάγιο καρδιακό νεύρο. Αν και περιοχικές διαφορές στις συγκεντρώσεις των νευροδιαβιβαστών νοραδρεναλίνης και ακετυλοχολίνης, υπάρχουν τόσο μεταξύ των, όσο και εντός των καρδιακών κοιλοτήτων, και συγκεκριμένα νεύρα νευρώνουν κατά προτίμηση σχετικά εντοπισμένες περιοχές των κοιλιών, γενικά, η διέγερση της δεξιάς συμπαθητικής αλυσίδας βραχύνει την ανερεθιστότητα του προσθίου τμήματος των κοιλιών, ενώ η ενεργοποίηση του αριστερού αστεροειδούς γαγγλίου, επηρεάζει κατά κύριο λόγο την ανερεθιστότητα του οπισθίου τοιχώματος των κοιλιών. Πάντως, σημαντική αλληλοεπικάλυψη στις περιοχές κατανομής της νευρώσης, υφίσταται.

## **Ενδοκαρδιακές οδοί συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νευρώσης**

Μελέτες των ενδοκαρδιακών οδών εννεύρωσης στο σκύλο, έδειξαν ότι προσαγωγές παρασυμπαθητικές ίνες διασχίζουν την κολποκοιλιακή σύνδεση στις επιφανειακές υπο-επικαρδιακές στοιβάδες και στη συνέχεια διεισδύουν στο μυοκάρδιο, όπου και εντοπίζονται υπενδοκαρδιακά. Σε αντίθεση, οι προσαγωγές συμπαθητικές ίνες φαίνεται να εντοπίζονται στα επιφανειακά υποεπικαρδιακά στρώματα, καθ' όλο σχεδόν το μήκος της πορείας τους. Παρομοίως, οι συμπαθητικές απαγωγές ίνες είναι εντοπισμένες επιφανειακά, ενώ οι περισσότερες παρασυμπαθητικές απαγωγές ίνες στην πορεία τους προς τις κοιλίες, διασχίζουν την κολποκοιλιακή σύνδεση στην επικαρδιακή επιφάνεια, και στο σημείο αυτό βυθίζονται ενδομυοκαρδιακά, όπου στη συνέχεια διακλαδίζονται υποενδοκαρδιακά.<sup>60</sup>

## **Ενδογενές καρδιακό νευρικό σύστημα**

Η παρουσία ενός εκτεταμένου νευρικού δικτύου εντός της καρδιάς έχει πρόσφατα περιγραφεί και μελετηθεί εκτενώς.<sup>61,62</sup> Το δίκτυο αυτό περιλαμβάνει ενδογενή καρδιακά γάγγλια – έχουν περιγραφεί ήδη ενδοκαρδιακά γάγγλια σε 5 περιοχές της οπίσθιας επιφάνειας των κόλπων και σε 5 περιοχές στην ανώτερη περιοχή των κοιλιών-. Το ενδογενές αυτό καρδιακό δίκτυο περιλαμβάνει όχι μόνο τους κλασσικούς μεταγαγγλιακούς παρασυμπαθητικούς νευρώνες, αλλά επίσης αισθητήριους νευρώνες, ενδονευρώνες και κατεχολαμινεργικούς (συμπαθητικούς) νευρώνες. Το δίκτυο αυτό φαίνεται να αποτελεί ένα ανεξάρτητο και πλήρως λειτουργικό τοπικό συστατικό του ΑΝΣ, ανάλογο με το τοπικό εντερικό νευρικό σύστημα του εντέρου. Το ενδογενές καρδιακό δίκτυο (ΕΚΔ) φαίνεται να είναι ικανό να διαμεσολαβεί απαντήσεις στο επίπεδο ενδοκαρδιακών αντανakλαστικών.

Πειράματα σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η πρώιμου σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, συνοδεύεται από μεταβολή της ενδογενούς νευρικής καρδιακής λειτουργίας να ρυθμίζει επαρκώς τις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας και άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους. Αυτό πιθανόν σημαίνει ότι η νευρική ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας είναι μια λειτουργία τόσο του εξωγενούς όσο και του ενδογενούς καρδιακού νευρικού δικτύου.

### **3.1.2. Κεντρικό αυτόνομο νευρικό σύστημα**

Η παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς προέρχεται από τον ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου στο εγκεφαλικό στέλεχος, και διαμέσου αυτού φτάνει στα καρδιακά πλέγματα και σε διάσπαρτα γαγγλιακά κύτταρα που εντοπίζονται τοπικά στην καρδιά. Υπεύθυνο για την παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς είναι το κεφαλικό άκρο του ραχιαίου πυρήνα του πνευμονογαστρικού που βρίσκεται κάτω από το έδαφος (φαϊή πτέρυγα) της τέταρτης κοιλίας.

Η κεντρική μοίρα του συμπαθητικού ΝΣ βρίσκεται αποκλειστικά στο νωτιαίο μυελό (NM) και αποτελείται από τα σπλαγχοκινητικά κύτταρα του διαμεσοπλάγιου πυρήνα του πλαγίου κέρατος της φαϊάς ουσίας του NM της θωρακικής και ανώτερης οσφυϊκής περιοχής (θωρακοοσφυϊκός πυρήνας).

Εποπτικό κέντρο του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού ΝΣ είναι ο υποθάλαμος, του οποίου η πρόσθια μοίρα υπηρετεί κυρίως το παρασυμπαθητικό και η οπίσθια μοίρα κυρίως το συμπαθητικό ΝΣ. Συνδέσεις με ανώτερα κέντρα της περιοχής του τελικού εγκεφάλου υφίστανται και βρίσκονται υπό μελέτη. Την κατιούσα οδό του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελεί κυρίως ο δικτυωτός σχηματισμός.

## **3.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ - ΑΥΤΟΝΟΜΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΡΥΘΜΟ**

### **3.2.1. Παρασυμπαθητική νεύρωση**

Τα πνευμονογαστρικά νεύρα νευρώνουν τον φλεβόκομβο, την περιοχή του κολποκοιλιακού κόμβου και το κοιλιακό μυοκάρδιο. Το ερώτημα αν το παρασυμπαθητικό νευρώνει με απαγωγές ίνες το κοιλιακό μυοκάρδιο του ανθρώπου παραμένει αναπάντητο, αν και τα περισσότερα δεδομένα είναι εναντίον αυτής της υπόθεσης.<sup>63</sup> Διέγερση καθενός από τα πνευμονογαστρικά νεύρα επιβραδύνει την καρδιά, αν και η δράση του δεξιού πνευμονογαστρικού είναι εντονότερη έναντι του αριστερού, υπάρχει δηλαδή ένα είδος ασυμμετρίας. Επιπρόσθετα της δράσης στον φλεβόκομβο, η παρασυμπαθητική δραστηριότητα καθυστερεί την κολποκοιλιακή αγωγή στο επίπεδο του κόμβου, φαινόμενο το οποίο φαίνεται να είναι εντονότερο σαν αποτέλεσμα επίδρασης του αριστερού παρά του δεξιού νεύρου – αντίθετα με ότι αναφέρθηκε για τη δράση στο φλεβόκομβο.

Οι παρασυμπαθητικές επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό διαμεσολαβούνται μέσω της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης από τις τελικές νευρικές απολήξεις των πνευμονογαστρικών νεύρων. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης

ανταποκρίνονται σε αυτή την απελευθέρωση κατά κύριο λόγο με μία αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης για το  $K^+$ . Η ακετυλοχολίνη επίσης αναστέλλει το ενεργοποιούμενο από την υπερπόλωση «βηματοδοτικό» ρεύμα  $I_f$ . Η υπόθεση της «πτώσης του  $I_k$ » προτείνει ότι η βηματοδοτική εκπόλωση είναι αποτέλεσμα της βραδείας απενεργοποίησης του επιβραδυνόμενου επανορθωτικού ρεύματος  $K^+$  ( $I_k$ ), η οποία προκαλεί την αυτόματη διαστολική εκπόλωση της φάσης 4 του δυναμικού ενεργείας του φλεβοκόμβου.<sup>64</sup> Αντίστροφα, η υπόθεση της «ενεργοποίησης του  $I_f$ » προτείνει ότι το έναυσμα της αυτόματης διαστολικής εκπόλωσης είναι η εμφάνιση κατά τον τερματισμό του δυναμικού ενεργείας, του βραδέως ενεργοποιούμενου εσωμόλου βηματοδοτικού ρεύματος  $I_f$ , το οποίο υπερέχει έναντι του συνεχώς μειούμενου  $I_k$ .<sup>65</sup>

Το πιο εμφανές αποτέλεσμα της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας είναι όπως αναφέρθηκε η επιβράδυνση της καρδιάς. Η καθυστέρηση στην εκδήλωση της ανταπόκρισης του φλεβοκόμβου στην εκφόρτιση των κλάδων του πνευμονογαστρικού είναι πολύ βραχεία, και το αποτέλεσμα μιας και μόνο νευρικής διέγερσης εξαρτάται από την φάση του καρδιακού κύκλου στην οποία εφαρμόζεται. Μετά από ένα και μοναδικό ερέθισμα, η μέγιστη ανταπόκριση έχει αναφερθεί να συμβαίνει εντός διαστήματος 400 msec. Έτσι, η παρασυμπαθητική διέγερση οδηγεί σε μέγιστη ανταπόκριση που συμβαίνει είτε στην πρώτη, είτε στη δεύτερη συστολή από την έναρξη της, ενώ μετά τη διακοπή της, η καρδιακή συχνότητα επανέρχεται ταχέως στην προηγούμενη της κατάσταση. Η ταχύτητα της επαναφοράς (recovery), από την διακοπή του ερεθίσματος, είναι λίγο χαμηλότερη από αυτή της έναρξης της, αλλά η καρδιακή συχνότητα συνήθως αποκαθίσταται εντός το πολύ 5 δευτερολέπτων.<sup>66</sup>

### 3.2.2. Συμπαθητική νεύρωση

Οι συμπαθητικές μετα-γαγγλιακές ίνες νευρώνουν ολόκληρη τη καρδιά, περιλαμβάνοντας τον φλεβοκόμβο, την περιοχή του κολποκοιλιακού κόμβου, και το κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο. Αυξημένη δραστηριότητα των συμπαθητικών νεύρων οδηγεί σε αύξηση τόσο της καρδιακής συχνότητας όσο και της δύναμης της καρδιακής συστολής (force of contraction). Επιπρόσθετα, η ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος διαμέσου του συστήματος αγωγής αυξάνεται και η διάρκεια της συστολής βραχύνεται.

Οι συμπαθητικές επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό, διαμεσολαβούνται από την απελευθέρωση στις τελικές νευρικές συμπαθητικές απολήξεις, των ορμονών επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη. Η ενεργοποίηση των  $\beta$ -αδρενεργικών υποδοχέων, μέσω των G πρωτεϊνών, οδηγεί στην ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης και αύξηση του κυκλικού AMP, το οποίο με τη σειρά του φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες της μεμβράνης και οδηγεί σε αύξηση των ρευμάτων  $I_{CaL}$  (βραδείας ενεργοποίησης ρεύμα ασβεστίου) και του  $I_f$ . Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια επιτάχυνση της αυτόματης διαστολικής εκπόλωσης του φλεβοκόμβου και αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού είναι η πρωταρχική μέθοδος αύξησης της καρδιακής συχνότητας σε επίπεδα πάνω από αυτά που καθορίζει το ενδογενές επίπεδο εκφόρτισης του φλεβοκόμβου. Ακολουθώντας την έναρξη της συμπαθητικής εκφόρτισης μεσολαβεί μία χρονική περίοδος καθυστέρησης τουλάχιστον 5 δευτερολέπτων, η οποία ακολουθείται από μια προοδευτική αύξηση της καρδιακής συχνότητας που προσεγγίζει μια σταθερή κατάσταση ισορροπίας σε 20 με 30 δευτερόλεπτα. Αντίστοιχα με την παρασυμπαθητική νεύρωση, υπάρχει και εδώ

μια ασυμμετρία, με μεγαλύτερη επίδραση στην καρδιακή συχνότητα, από την διέγερση των δεξιών συμπαθητικών νευρών έναντι των αριστερών, αλλά και μεγαλύτερη επίδραση στην συσπαστικότητα -ινότροπη κατάσταση- από την διέγερση των αριστερών συμπαθητικών νευρών έναντι των αριστερών.<sup>67</sup>

### 3.2.3. Συμπαθητική – Παρασυμπαθητική αλληλεπίδραση

Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει τονική δραστηριότητα και στα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος, έτσι το τελικό αποτέλεσμα στην τιμή της καρδιακής συχνότητας, αντιπροσωπεύει την ισορροπία ανάμεσα στις αμοιβαία ανταγωνιστικές δράσεις των δύο συστημάτων. Σε κατάσταση ηρεμίας το παρασυμπαθητικό κυριαρχεί, αλλά με την προοδευτική αύξηση των επιπέδων της άσκησης, το συμπαθητικό αυξάνει τη δραστηριότητα του και το παρασυμπαθητικό αποσύρεται.

Καθώς ο φλεβόκομβος είναι πλούσιος σε ακετυλοχολινεστεράση, η δράση οποιουδήποτε παρασυμπαθητικού ερεθίσματος είναι βραχεία, επειδή η ακετυλοχολίνη υδρολύεται ταχύτατα. Οι παρασυμπαθητικές επιδράσεις πάντως υπερβαίνουν τις αντίστοιχες του συμπαθητικού μέσω πιθανώς δύο ανεξάρτητων μηχανισμών : α) την αναστολή της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης από δράση σε χολινεργικούς προσυναπτικούς υποδοχείς σαν αποτέλεσμα της συμπαθητικής ενεργοποίησης, και β) από μείωση της ανταπόκρισης στα αδρενεργικά ερεθίσματα.

Είναι σημαντικό να τονιστεί πάντως, ότι για κάθε επίπεδο καρδιακής συχνότητας, που επηρεάζεται και από τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος, το τελικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να εκληφθεί απλά σαν το αλγεβρικό άθροισμα δύο ανεξάρτητων και αντίθετων συνιστωσών. Οι Levy και Zieske έδειξαν ότι η μεταβολή στην καρδιακή συχνότητα από την επίδραση του παρασυμπαθητικού επηρεάζεται σημαντικά αν έχει προηγηθεί επιτάχυνση του ρυθμού από συμπαθητική διέγερση, δηλαδή η παρασυμπαθητική διέγερση είναι εντονότερη όταν έχει προηγηθεί συμπαθητική διέγερση.<sup>68</sup>

Η τονική δραστηριότητα των δύο σκελών επηρεάζεται από κεντρομόλα ερεθίσματα και αλληλεπιδράσεις που φτάνουν στα δύο κέντρα των αντίστοιχων σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κάποια αντανάκλαστικά μπορούν να αυξήσουν την καρδιακή συχνότητα, άλλα κάνουν το αντίθετο, πάντως στο φυσιολογικό οργανισμό μια σειρά από αντανάκλαστικά λειτουργούν ταυτόχρονα και με πολύπλοκο τρόπο αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Τέτοια είναι το αντανάκλαστικό των τασεο-υποδοχέων, των καρωτιδικών χημειο-υποδοχέων, των στεφανιαίων χημειο-υποδοχέων (αντανάκλαστικό Bezold-Jarisch) και των τασεο-υποδοχέων υπεραερισμού των πνευμόνων.

Οι τασεο-υποδοχείς έχουν κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση της ισορροπίας του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά και τα αγγεία. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης διεγείρει τους τασεο-υποδοχείς στο καρωτιδικό σωματίο και στο αορτικό τόξο με αποτέλεσμα, μέσω πολύπλοκων κυκλωμάτων παλίνδρομης ρύθμισης, την αντανάκλαστική αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού και την ελάττωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού στην καρδιά και τα αγγεία. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας και της έντασης της συστολής, με συνέπεια την μείωση της καρδιακής παροχής και την πρόκληση αγγειοδιαστολής, οπότε η αρτηριακή πίεση μειώνεται. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί τα αντίθετα αποτελέσματα.



Η μελέτη της λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων έχει χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της ακεραιότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, με ειδική τεχνική (ενδοφλέβια χορήγηση α-διεγέρτη και μέτρηση της κλίσης της καμπύλης μεταβολής του R-R διαστήματος ανά mmHg αύξησης της πίεσης, BRS).<sup>69</sup> Έχει βρεθεί από τέτοιες μελέτες ότι, τιμή ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων μικρότερη από 3 msec/mmHg, συνδέεται από αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου.<sup>70</sup>

### **3.3. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ- Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ**

Αν και είναι γενικά αποδεκτό ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα, προδιαθέτει, προάγει ή και προλαμβάνει την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, οι μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει αυτό δεν είναι ακόμα απολύτως κατανοητοί.

Είναι γνωστό από αρκετά χρόνια, σαν γενικός κανόνας, ότι η παρασυμπαθητική διέγερση στον κόλπο είναι προ-μαρμαρυγική, αλλά αντι-μαρμαρυγική στις κοιλίες, ενώ αντίθετα η συμπαθητική διέγερση φαίνεται να είναι προ-μαρμαρυγική και στις δύο κοιλότητες.

Από κλινικής πλευράς, είναι ενδιαφέρον ότι αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι, η αυξημένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα στο επίπεδο του φλεβοκόμβου, μετρούμενη με την μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, την ευαισθησία των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων, και την απόκριση της φλεβοκομβικής συχνότητας κατά την διάρκεια και μετά την άσκηση, αναγνωρίζουν ασθενείς με ελαττωμένη πιθανότητα αιφνιδίου θανάτου, ενώ αντίθετα η ελαττωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου.<sup>71,72</sup>

Στη μελέτη της ΜΚΣ ο φλεβοκόμβος χρησιμεύει σαν ένα είδος βαρόμετρου της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στις κοιλίες, μιας και είναι προφανές ότι η κοιλιακή μαρμαρυγή και ο εξ αυτής αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι ένα ηλεκτρικό φαινόμενο που αφορά τις κοιλίες. Αυτή τη στιγμή δεν είναι γνωστό αν η μεταβολή της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας του φλεβοκόμβου αντανακλάται από μια παρόμοια απάντηση στο επίπεδο των κοιλιών.

Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους το αυτόνομο νευρικό σύστημα, προκαλεί ή προδιαθέτει στην εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου βρίσκονται υπό έρευνα. Το σίγουρο είναι πάντως ότι, μηχανισμοί άλλοι από αυτούς που αφορούν άμεσες ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις, ενεργούν, όπως για παράδειγμα :

επίπτωση στην οδό της θρομβογένεσης, ασταθής αθηρωματική πλάκα, stretch, ισχαιμία και άλλα.

### 3.3.1. Ο Ρόλος του Παρασυμπαθητικού

Ο προστατευτικός ρόλος του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην πρόκληση καρδιακών αρρυθμιών και κοιλιακής μαρμαρυγής, προτάθηκε εδώ και 150 χρόνια περίπου, το 1859, από τον Einbrodt, χρησιμοποιώντας μια ειδική συσκευή με την οποία μπορούσε να υπολογίσει κατά προσέγγιση, τον ουδό εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής, όταν εφαρμόζε ηλεκτρικό ρεύμα σε καρδιά σκύλου<sup>73</sup>. Ο Kent και συν. το 1973, έδειξαν ότι η διέγερση του πνευμονογαστρικού, αυξάνει τον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής και προστατεύει το ζώο που υφίσταται μυοκαρδιακή ισχαιμία από κοιλιακές αρρυθμίες.<sup>74</sup>

Η σημασία του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία έχει διερευνηθεί σε μια σειρά μελετών που αφορούν α) καταγραφές των ώσεων της παρασυμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας, β) πειραματικές κυρίως μελέτες σε ζώα, που αξιολόγησαν τις επιπτώσεις της αύξησης της χολινεργικής δραστηριότητας σε ποικίλο χρόνο μετά την στεφανιαία απόφραξη, γ) χειρουργική εκτομή των παρασυμπαθητικών νεύρων της καρδιάς και τέλος, δ) παλαιότερες μελέτες με χορήγηση ατροπίνης.

Τα συμπεράσματα αυτών των μελετών είναι ότι:

Η διέγερση του πνευμονογαστρικού κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών από τη στεφανιαία απόφραξη, ελαττώνει ή τερματίζει τις διαταραχές του ρυθμού, βελτιώνει το βαθμό της ανάσπασης του ST στο ηλεκτρογράμμα της ισχαιμικής ζώνης, αυξάνει τον ουδό της κοιλιακής μαρμαρυγής, ελαττώνει την επίπτωση σοβαρών κοιλιακών αρρυθμιών αλλά και τον χρόνο μέχρι την εμφάνιση τους.<sup>75,76,77,78</sup>

Στους πιθανούς μηχανισμούς αυτών των ευμενών επιδράσεων του παρασυμπαθητικού ΝΣ στη καρδιακή λειτουργία, περιλαμβάνονται κατά κύριο λόγο :

- ✓ Η ελάττωση των μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο,
- ✓ η ελάττωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, και τέλος
- ✓ η μειωμένη ευαισθησία του κοιλιακού μυοκαρδίου σε θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες

Το πιο προφανές ευεργετικό αποτέλεσμα από την δράση του ΠΝΣ αφορά στην ελάττωση του καρδιακού έργου που προέρχεται από την ελάττωση της καρδιακής συχνότητας. Η ελάττωση του καρδιακού έργου δεν προέρχεται όμως μόνο από την μείωση της συχνότητας αλλά και από πειραματικά δεδομένα που δείχνουν σημαντική αρνητική ινότροπη επίδραση στο κοιλιακό μυοκάρδιο του ανθρώπου μετά από διέγερση του πνευμονογαστρικού in vivo<sup>79</sup>, παρά την γενικότερη αντίληψη ότι η παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς είναι υστερεί σημαντικά σε σχέση με την συμπαθητική δραστηριότητα. Ο συνδυασμός έτσι της μειωμένης συσπαστικότητας αφενός και της μειωμένης καρδιακής συχνότητας αφετέρου προκαλούν μια προφανή και σημαντική ελάττωση του καρδιακού έργου και της συνακόλουθης μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, με προφανή ευεργετικά αποτελέσματα σε καταστάσεις όπως η ισχαιμική καρδιακή νόσος και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, με καρδιακή ανεπάρκεια ή όχι.

Ένας πιθανός αντι-ισχαιμικός ρόλος του παρασυμπαθητικού προκύπτει από μελέτες σε ζώα που έδειξαν ότι η αύξηση του τόνου του πνευμονογαστρικού

συνεισφέρει στην τονική αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών, μέσω διέγερσης των μουσκαρινικών υποδοχέων. Η βαγοτομή (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) οδηγεί σε στεφανιαία αγγειοσύσπαση στα αναισθητοποιημένα σκυλιά, όπως εκτιμήθηκε με την μέτρηση της διαμέτρου της περισπωμένης αρτηρίας με την τεχνική των ενδοαγγειακών υπερήχων, ανεξάρτητα από την δραστηριότητα τοπικών μεταβολικών παραγόντων, και την αντανακλαστική συμπαθητική διέγερση<sup>80</sup>. Αντιθέτως, η διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων, τόσο με χορήγηση τοπικά ακετυλοχολίνης, όσο και με την διέγερση του πνευμονογαστρικού, οδηγεί σε αύξηση της αιματικής στεφανιαίας ροής<sup>81</sup>.

Κατά δεύτερον, η διέγερση του πνευμονογαστρικού, όχι μόνο έχει άμεσες δράσεις στη λειτουργία του φλεβοκόμβου και του μυοκαρδίου, αλλά και έμμεσες αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω περιφερικών προσυναπτικών και μετασυναπτικών αλληλεπιδράσεων. Η επιβλαβής δράση μιας παρατεταμένης διέγερσης του συμπαθητικού στην καρδιά είναι αναγνωρισμένη από παλιά. Άλλωστε η νοραδρεναλίνη είναι μια καρδιοτοξική ουσία, και είναι γνωστό από παλιά ότι τα επίπεδα της στο αίμα είναι αυξημένα, στην καρδιακή ανεπάρκεια<sup>82</sup> και στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>83,84</sup>. Πειραματικά δεδομένα, υποδηλώνουν σαφώς ότι, έκθεση σε υψηλά επίπεδα νοραδρεναλίνης οδηγεί σε κυταροτοξικές δράσεις και απόπτωση, δράσεις που διαμεσολαβούνται από το σύστημα των β-υποδοχέων-πρωτεΐνη G, καθώς και υπερτροφία μέσω των α-αδρενεργικών υποδοχέων<sup>85</sup>. Η έμμεση πρόληψη τέτοιων βλαβερών επιδράσεων μέσω του παρασυμπαθητικού έχει προφανή ευεργετικά αποτελέσματα.

Τέλος, και πιθανώς περισσότερο μελετημένος από τους προηγούμενους μηχανισμούς, είναι αυτός που αφορά την ευνοϊκή επίδραση του παρασυμπαθητικού στην πρόληψη και μείωση της ευαισθησίας της καρδιάς στις κακοήθεις και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες.

Οι πιθανοί μηχανισμοί αυτής της τελευταίας, προστατευτικής δράσης του παρασυμπαθητικού, φαίνεται να δρουν ανεξάρτητα των επιδράσεων στις μεταβολές του καρδιακού ρυθμού, με την πρόκληση βραδυκαρδίας και την εξ' αυτής ελάττωση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, περισσότερο σαν αποτέλεσμα μιας άμεσης ηλεκτροφυσιολογικής δράσης στο κοιλιακό μυοκάρδιο<sup>86</sup>. Οι μηχανισμοί που προτείνονται είναι οι ακόλουθοι:

Μεταβολές των ιοντικών ρευμάτων, κυρίως της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης για το  $K^+$ , με συνέπεια την αύξηση της ταχύτητας αγωγής στην ισχαιμική ζώνη, τη βελτίωση της αγωγιμότητας και την αποκατάσταση της βραδείας αγωγής του κυκλώματος επανεισόδου<sup>87</sup>. Ευμενείς ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις αναμένονται εξάλλου και λόγω του γεγονότος ότι η παρασυμπαθητική διέγερση, μέσω της δράσης στους χολινεργικούς προσυναπτικούς υποδοχείς των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών καρδιακών νεύρων, ελαττώνει την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης στις συνάψεις των τελικών συμπαθητικών νεύρων της καρδιάς, και ανταγωνίζεται έτσι έμμεσα στις δηλητηριώδεις δράσεις των κατεχολαμινών στην φάση της οξείας ισχαιμίας. Η άποψη ότι οι ευεργετικές δράσεις του παρασυμπαθητικού οφείλονται κατά κύριο λόγο στον ανταγωνισμό των ανεπιθύμητων συμπαθητικών επιδράσεων, υποστηρίχθηκε αρχικά από τον Lown και συν.<sup>73</sup>

Η συσχέτιση μεταξύ των δεικτών του πνευμονογαστρικού και της ευαισθησίας στις κοιλιακές αρρυθμίες έχει μελετηθεί σχολαστικά από τον Schwartz στο δικό του πειραματικό μοντέλο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Σε σκύλους που υπέστησαν έμφραγμα με απολίνωση στεφανιαίου αγγείου και ασκηθήκαν με την εφαρμογή περαιτέρω ισχαιμίας, η ευαισθησία του μυοκαρδίου στην εμφάνιση κοιλιακής

μαρμαρυγής (VF), αξιολογήθηκε και συσχετίστηκε με τη υποκείμενη τιμή BRS. Ο κίνδυνος για εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής αυξήθηκε από το 20% στο 91% για μια διαφορά του υποκείμενου BRS της τάξης του 40%.<sup>88</sup>

Σε αντίστοιχα πειράματα, η ικανότητα του παρασυμπαθητικού να προσφέρει προστασία από εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής στην ισχαιμική καρδιά, αξιολογήθηκε με την εμφύτευση διεγέρτη του πνευμονογαστρικού και με φαρμακολογικούς διεγέρτες, σε αυτό το πειραματικό μοντέλο σκυλιού, με ανάλογα ευνοϊκά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η διέγερση του πνευμονογαστρικού, αμέσως μετά την έναρξη ενός οξέως ισχαιμικού επεισοδίου, προλαμβάνει αποτελεσματικά την εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής- αιφνιδίου θανάτου, αποτέλεσμα εν μέρει ανεξάρτητο από την μείωση της καρδιακής συχνότητας.<sup>89,90</sup> Αυτά τα κλασσικά πλέον πειράματα επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες σε αναισθητοποιημένα ζώα, τα οποία έδειχναν ότι η διέγερση του πνευμονογαστρικού μειώνει την ευαισθησία του ισχαιμικού μυοκαρδίου στην εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας- μαρμαρυγής, ειδικά όταν ο τόνος του συμπαθητικού είναι αυξημένος.<sup>74-76</sup> Είναι σημαντικό το γεγονός ότι όλοι οι ερευνητές έδειξαν ότι οι προστατευτικές δράσεις του παρασυμπαθητικού είναι εν μέρει τουλάχιστον, ανεξάρτητες από τις βραδυκαρδιακές επιδράσεις του.

### 3.3.2. Ο Ρόλος του Συμπαθητικού

Οι κοιλιακές ταχυαρρυθμίες συμβαίνουν συχνά κατά την ισχαιμία ή την επαναιμάτωση, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αποτελούν δε τη μείζονα αιτία αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, και σαν τέτοιες αντιπροσωπεύουν ένα συνεχιζόμενο και μείζον κοινωνικό πρόβλημα υγείας. Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, στη γένεση αυτών, των δυνητικά απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών, αποτέλεσε ένα αντικείμενο μελέτης και διαφωνιών για αρκετά χρόνια.

Σήμερα, υπάρχει μάλλον γενική ομοφωνία, ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα εξασκεί δηλητηριώδεις επιδράσεις αναφορικά με τις αρρυθμίες που συμβαίνουν στην φάση της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης. Ποικίλες μελέτες διεξήχθησαν, στην προσπάθεια να διερευνηθεί η ακριβής σημασία των συμπαθητικών επιδράσεων στην πρόκληση αρρυθμιών: α) καταγραφές των ώσεων των συμπαθητικών νευρών, β) μετρήσεις των κυκλοφορούντων και ιστικών κατεχολαμινών, γ) προσδιορισμός της ανταπόκρισης του καρδιακού ιστού στην δράση των κατεχολαμινών, δ) αύξηση των απαγωγών συμπαθητικών ώσεων, ε) φαρμακολογικό μπλοκάρισμα της συμπαθητικής δραστηριότητας και, στ) χειρουργική απονεύρωση των συμπαθητικών καρδιακών νευρών.

Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει ένα καθοριστικό ρόλο της δραστηριότητας του ΣΝΣ στην έναρξη αρρυθμιών, σε καταστάσεις όπως στην οξεία ισχαιμία και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, στην επαναιμάτωση και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι, τόσο τα υψηλά επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, όσο και η αυξημένη απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τις καρδιακές συμπαθητικές απολήξεις, η αύξηση της συχνότητας πυροδότησης των συμπαθητικών νευρών και η μείωση της ευαισθησίας του αντανακλαστικού των τασευποδοχέων, όλα συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση αρρυθμιών και θανάτου.<sup>91</sup>

Οι μετρήσεις της δραστηριότητας των συμπαθητικών νευρών κατά την πειραματική στεφανιαία απόφραξη, έδειξε μια ταχύτατη (εντός δευτερολέπτων) αύξηση της συχνότητας εκφόρτισης των απαγωγών μεταγαγγλιακών καρδιακών νευρών<sup>92</sup>, και μάλιστα κατά ανομοιογενές τρόπο στο μυοκαρδιακό ιστό,<sup>93</sup> εύρημα που συνοδεύτηκε από μια αύξηση της επίπτωσης κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου.

Τόσο οι κατεχολαμίνες του πλάσματος, όσο και των ούρων είναι αυξημένες μετά από πειραματικά προκαλούμενη οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία<sup>94</sup>, όπως επίσης και κλινικά, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου<sup>95</sup>, και ασταθή στηθάγχη.<sup>96</sup> Οι παρατηρούμενες αυξήσεις τόσο της νορεπινεφρίνης όσο και την επινεφρίνης, μαρτυρά απελευθέρωση κατεχολαμινών και από το μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, και πράγματι αυτό έχει αποδειχθεί, σε πειράματα σε γάτες και σκύλους<sup>97</sup>. Στην καρδιά, η απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, συνοδεύεται από εξάντληση των μυοκαρδιακών αποθηκών νορεπινεφρίνης στις ισχαιμικές περιοχές, φαινόμενο που διαμεσολαβείται από την αύξηση της δραστηριότητας των απαγωγών συμπαθητικών νευρών, και όχι από διαταραχή στην επαναπρόσληψη του νευροδιαβιβαστή.<sup>87</sup>

Το ερέθισμα για την ενεργοποίηση των απαγωγών συμπαθητικών καρδιακών νευρών μετά την οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητό, αν και η ύπαρξη ενός αντανακλαστικού με προέλευση την καρδιά, το οποίο αρχίζει είτε με χημικό ερεθισμό, είτε με μεταβολή των μηχανικών ιδιοτήτων του ισχαιμικού ιστού, πιθανόν να είναι υπεύθυνο. Επιπρόσθετα, η συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί να αυξηθεί από τη διέγερση των καρωτιδικών και των τασευποδοχέων του αορτικού τόξου, σαν συνέπεια της ελάττωσης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Ακόμα, η ύπαρξη ενός καρδιακού συμπαθο-παρασυμπαθητικού αντανακλαστικού έχει περιγραφεί, και δεν αποκλείεται η επίδραση του κεντρικού νευρικού συστήματος στην πυροδότηση απαγωγών συμπαθητικών εκφορτίσεων.<sup>98</sup>

Ακόμα, υπάρχουν ενδείξεις ότι το μυοκάρδιο που ισχαιμεί λόγω οξείας στεφανιαίας απόφραξης, μπορεί να εκφράζει μια υπερευαίσθησία-υπερδραστηριότητα στις αρρυθμογόνες επιδράσεις των απελευθερωθέντων κατεχολαμινών, φαινόμενο που έχει περιγραφεί σε πειραματόζωα, και μπορεί να διαρκεί από λεπτά έως και μέρες μετά τη στεφανιαία απόφραξη.<sup>99</sup>

Σε πειραματόζωα, έχει δείχτει ότι το ψυχολογικό stress, μπορεί να ελαττώσει το διάστημα μέχρι την εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής σαν επακόλουθο οξείας στεφανιαίας απόφραξης.<sup>100</sup> Ακόμα, η ηλεκτρική διέγερση πυρήνων του συμπαθητικού στο κεντρικό νευρικό σύστημα (πχ ο οπίσθιος υποθάλαμος στα σκυλιά) μετά από στεφανιαία απόφραξη, οδηγεί σε υψηλή επίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής, ενώ κανένα ζώο δεν εμφανίζει κοιλιακή μαρμαρυγή κατά την διέγερση των κέντρων αυτών, προ της στεφανιαίας απόφραξης.<sup>73</sup> Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα στην εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής (περίπου 60%), από τη διέγερση των αστεροειδών γαγγλίων, που θεωρούνται σαν σταθμός των εκφορτίσεων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, από τον εγκέφαλο στην καρδιά.<sup>101</sup> Φαίνεται λοιπόν ότι ένας μείζον παράγοντας στην γένεση της κοιλιακής μαρμαρυγής κατά την διάρκεια της οξείας ισχαιμίας και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, είναι μια κεντρικώς εκπορευόμενη συμπαθητική νευρική διέγερση.

Μια σειρά κλινικών δεδομένων, υποστηρίζουν την άποψη ότι η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σχετίζεται στενά με τη γένεση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και την αυξημένη επίπτωση αιφνιδίου θανάτου, τόσο στην πάσχουσα όσο και στη φυσιολογική καρδιά:

- Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς ελαττώνουν την ολική θνητότητα και τον αιφνίδιο θάνατο σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, καθώς και σε ασθενείς με

καρδιακή ανεπάρκεια. Στη μελέτη MERIT-HF για παράδειγμα, η θεραπεία με μετοπρολόλη προκάλεσε μείωση της ολικής θνητότητας κατά 34%, και ελάττωση του αιφνιδίου θανάτου κατά 41%.<sup>102</sup>

- η παρατεταμένη συμπαθητική διέγερση οδηγεί σε υπενδοκάρδια ισχαιμία/έμφραγμα και αύξηση της καρδιακής θνητότητας,
- η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με πρακτικά όλες τις συμπαθομιμητικές ουσίες που δοκιμάστηκαν, αύξησε τη θνητότητα,<sup>103</sup>
- η χρήση δε συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν συμπαθομιμητικές ουσίες αυξάνουν τον αιφνίδιο θάνατο, και τέλος
- καρδιές μοσχεύματα από δότες με ιστορικό αρρυθμιών, παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερη και πιο ετερογενή πυκνότητα συμπαθητικών νευρικών ινών σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν ιστορικό αρρυθμιών.<sup>104</sup>

### 3.3.3. Μηχανισμοί

Η δραστηριότητα του συμπαθητικού ΝΣ μπορεί να θεωρηθεί ότι επηρεάζει το μυοκαρδιακό ιστό κατά βραχυπρόθεσμο τρόπο, μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα όπως θα αναλυθεί παρακάτω :

Η εμφάνιση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών μπορεί να συμβεί μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα από την αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας, πχ. σε λιγότερο από 1 λεπτό, στην προκειμένη περίπτωση δρα σαν πυροδότης του αρρυθμικού συμβάντος. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ μεταβάλλει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδιακού ιστού και προάγει τις αρρυθμίες είναι:

Η προκαλούμενη **μυοκαρδιακή ισχαιμία**, από την αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, σαν αποτέλεσμα της αύξησης της καρδιακής συχνότητας, της συσπαστικότητας, και του μεταφορτίου, ή και από την ελάττωση της προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο, μέσω αγγειοσύσπασης, θρόμβωσης (λόγω ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και των παραγόντων της πήξης) ή και από την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας λόγω αυξημένου διατμητικού stress ή και άλλων παραγόντων.

Ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις μέσω αυξημένης μυοκαρδιακής σύνθλιψης (stretch) σαν συνέπεια της αύξησης της τελοδιαστολικής πίεσης έχει προταθεί,<sup>105</sup> ενώ έχει αναφερθεί και η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου σαν επιπρόσθετος παράγοντας μυοκαρδιακής βλάβης.<sup>106</sup>

Οι **ηλεκτροφυσιολογικές δράσεις** του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, εξασκούνται μέσω της διέγερσης των αδρενεργικών υποδοχέων στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Τρεις μείζονες τύποι αδρενεργικών υποδοχέων που εμπλέκονται στην γένεση των αρρυθμιών έχουν αναγνωριστεί, οι  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  και οι  $\beta$ -υποδοχείς. Οι δράσεις του ΣΝΣ στην καρδιά είναι ειδικές ως προς τον τύπο του κυττάρου, χρόνο- και δόσο-εξαρτώμενες, αλλά και εξαρτώμενες από τη νόσο. Ακόμα τα αποτελέσματα τους επηρεάζονται από την αλληλεπίδραση με άλλα νευρο-ορμονικά συστήματα που επιδρούν στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες, όπως είναι το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Οι επιδράσεις αυτές είναι σύνθετες και εξασκούνται σε διάφορα επίπεδα, για παράδειγμα η αλληλεπίδραση συμπαθητικού –παρασυμπαθητικού συμβαίνει κατά χρονο-εξαρτώμενο τρόπο τόσο στο επίπεδο του κεντρικού νευρικού συστήματος, όσο και σε προσυναπτικό και μετασυναπτικό επίπεδο περιφερικά.

Στις φυσιολογικές κοιλίες, η συμπαθητική διέγερση βραχύνει τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και το QT διάστημα, στο ΗΚΓράφημα επιφανείας, και μπορεί να ελαττώσει τη **διασπορά της επαναπόλωσης**. Πάντως σε παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από ελαττωμένη εκπολωτική εφεδρεία (όπως π.χ. η καρδιακή ανεπάρκεια και διαυλοπάθειες όπως το σύνδρομο του μακρού QT {LQTS}), η συμπαθητική διέγερση είναι ένας δυνητικός διεγέρτης για την γένεση αρρυθμιών, ίσως αυξάνοντας τη διασπορά της επαναπόλωσης ή λόγω της **γένεσης μετεκπολώσεων**.

Η παρασυμπαθητική διέγερση μετρίως μόνο παρατείνει την κοιλιακή ανερεθιστότητα και το QT διάστημα στην φυσιολογική καρδιά, γεγονός το οποίο αντανakλάται από ένα μακρύτερο QT διάστημα κατά τη διάρκεια της παρασυμπαθητικής διέγερσης σε πειραματικές μελέτες σε ζώα και κατά τη διάρκεια του ύπνου στους ανθρώπους.<sup>107</sup>

Οι νευροδιαβιβαστές επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη διεγείρουν τους καρδιακούς αδρενεργικούς υποδοχείς, αυξάνοντας τη συσπαστικότητα στη συστολή και την ταχύτητα της χάλασης κατά τη διαστολή, όπως επίσης επιταχύνουν την καρδιακή συχνότητα και την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

Η διέγερση του β-αδρενεργικού υποδοχέα ενεργοποιεί την οδό της G πρωτεΐνη – αδενυλική κυκλάση – cAMP – πρωτεϊνική κινάση A με τελικό αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η δραστηριότητα ενός αριθμού ιοντικών καναλιών και μεταφορέων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα με τη σειρά του να αυξάνει τόσο το μέγεθος, όσο και η ταχύτητα της ελάττωσης του ρεύματος  $\text{Ca}^{++}$   $\{\text{Ca}^{2+}\}_i$  μέσω της διέγερσης πρωτεϊνών-κλειδιών στη διαχείριση του  $\text{Ca}^{2+}$ , όσο και η βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας μέσω της μεγέθυνσης των εξωμόλων ρευμάτων  $\text{K}^+$ . Όταν το δυναμικό ενεργείας παρατείνεται (όπως συμβαίνει στη καρδιακή ανεπάρκεια, στο σύνδρομο μακρού QT, καθώς επίσης και σε μεταλλάξεις του υποδοχέα της ρυανοδίνης στην περίπτωση της κατεχολαμινεργικής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας), η ενδοκυττάρια υπερφόρτωση  $\text{Ca}^{2+}$  μπορεί να αυξήσει τα υποκείμενα ιοντικά ρεύματα των μετεκπολώσεων. Η συμπαθητική διέγερση μπορεί να αυξήσει αυτή την απάντηση, και αν τα εξαρτώμενα από το  $\text{Ca}^{2+}$  ιοντικά ρεύματα που σχετίζονται με την επαναπόλωση, όπως ο ανταλλάκτης Na/Ca μεταβληθούν ετερογενώς, μπορεί να συνεισφέρουν στην αρρυθμογένεση μέσω αύξησης της διασποράς της επαναπόλωσης.<sup>108</sup>

Η ισχαιμία- νέκρωση, και γενικά η μυοκαρδιακή βλάβη, οδηγεί αφενός μεν σε απονεύρωση της προσβεβλημένης περιοχής, αλλά και σε νευρική δυσλειτουργία απομακρυσμένων μυοκαρδιακών τμημάτων. Η δυσλειτουργία αυτή εκφράζεται με υπερευαισθησία στις κατεχολαμίνες, δηλαδή με εξεζητημένη βράχυνση των κοιλιακών δραστηκών ανερέθιστων περιόδων και ελάττωση του ουδού εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής, παρουσία κατεχολαμινών. Σε ιστικό επίπεδο, η ετερογενής συμπαθητική νεύρωση της καρδιάς συνοδεύεται από περιοχική ετερογένεια στην περιεκτικότητα του μυοκαρδίου σε νορεπινεφρίνη, καθώς και στην έκφραση υδροξυλάσης της τυροσίνης, συναπτοσίνης και αυξητικών παραγόντων.<sup>109</sup> Η **νευρική εκβλάστηση (sprouting)** που ακολουθεί τη μυοκαρδιακή βλάβη, έχει δειχθεί σε πειραματικά μοντέλα, όπως και μετά από έγχυση νευρογενή αυξητικού παράγοντα (NGF) στο αριστερό αστεροειδές γάγγλιο πειραματικού μοντέλου καρδιακής υπερτροφίας και εμφράγματος, ότι συνδέεται με υψηλό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου.<sup>110,111</sup>

Οι μηχανισμοί, με τους οποίους πιστεύεται ότι η ανομοιογενής συμπαθητική νεύρωση της καρδιάς προάγει την αρρυθμογένεση, περιγράφονται παρακάτω.

Η αυξημένη διασπορά στην πυκνότητα των τελικών νευρικών συμπαθητικών απολήξεων λόγω μυοκαρδιακής βλάβης (πχ έμφραγμα μυοκαρδίου) ή η χρόνια υπερχοληστερολαιμία, μπορεί να οδηγήσει σε μια περιοχική αύξηση της απελευθέρωσης και της ιστικής πυκνότητας των συμπαθητικών νευροδιαβιβαστών (νορεπινεφρίνη, νευροπεπτίδιο Υ κλπ.). Οι χρόνιες ανομοιογενείς αυξήσεις των νευροδιαβιβαστών, μέσω μεταβολών στην έκφραση των L τύπου καναλιών  $\text{Ca}^{2+}$  και των καναλιών  $\text{K}^+$ , δημιουργούν μια περιοχική διασπορά της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας στα επιμέρους μυοκαρδιακά τμήματα. Η επιμήκυνση του δυναμικού ενεργείας από τη μια, και η αύξηση της ενδοκυττάριας ροής  $\text{Ca}^{2+}$  από την άλλη, μέσω των L τύπου καναλιών  $\text{Ca}^{2+}$ , σε συνδυασμό, μπορούν να αυξήσουν την επιρρέπεια σε πρώιμες μετεκπολώσεις, και ή την εμφάνιση πυροδοτούμενης δραστηριότητας μέσω όψιμων μετεκπολώσεων στις υπερνευρωμένες περιοχές. Σε συνδυασμό με την **ηλεκτρική αναδιαμόρφωση** (remodeling) που αναφέρθηκε προηγουμένως, και αφορά έναν αριθμό ιοντικών καναλιών και νευροδιαβιβαστών που βρίσκονται στην περιοχή του μυοκαρδίου περιμετρικά της προσβεβλημένης περιοχής, η οξεία απελευθέρωση κατεχολαμινών από τις συμπαθητικές απολήξεις, επιδρά οξέως στους διαύλους  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{Cl}^-$  και στα ένζυμα και τους μεταφορείς που διαχειρίζονται την διακίνηση του ασβεστίου. Οι δράσεις αυτές μπορούν να επιδεινώσουν την ήδη υπάρχουσα ετερογένεια της διεγερσιμότητας και της ανερεθιστότητας του μυοκαρδίου, συνεισφέροντας επιπλέον στην αρρυθμογένεση. Η νορεπινεφρίνη και ή το νευροπεπτίδιο Υ προκαλούν αρτηριακή αγγειοσύσπαση και συσώρευση αιμοπεταλίων, συνεισφέροντας έτσι στην πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας στις υπερνευρωμένες περιοχές, κατά τη διάρκεια συναισθηματικού ή φυσικού στρες, επιτείνοντας ακόμα περισσότερο την επιρρέπεια σε αρρυθμικά συμβάντα.<sup>112</sup>

Η συσχέτιση μεταξύ των χρόνιων αυξήσεων της συμπαθητικής δραστηριότητας από τη μια, και της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και του αιφνιδίου θανάτου από την άλλη, έχει αναγνωριστεί από πολλά χρόνια,<sup>113</sup> κλινικά δε είναι γνωστό ότι η θεραπεία με β-αναστολείς βελτιώνει την κοιλιακή δυσλειτουργία και μειώνει την επίπτωση αιφνιδίου θανάτου.<sup>114,115</sup>

Πρόσφατες μελέτες σε γενετικά τροποποιημένα (transgenic) μοντέλα ποντικών, έχουν δείξει ότι υπερέκφραση αρκετών συστατικών των διαφόρων οδών αδρενεργικής σηματοδότησης, συσχετίζεται με **μυοπαθητικούς φαινότυπους**. Για παράδειγμα, τα ποντίκια που υπερεκφράζουν  $\beta_1$ -αδρενεργικούς υποδοχείς, παρουσιάζουν ιστολογικά, μεγάλες περιοχές διάμεσης μυοκαρδιακής ίνωσης, εξεσημασμένη μυοκαρδιακή υπερτροφία, μυοϊνδιακή αποδιοργάνωση (disarray) και κυτταρικό θάνατο.<sup>116,117</sup> Υπερέκφραση των  $\alpha_{1B}$ -αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε φαινότυπο διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, με διάταση όλων των καρδιακών κοιλοτήτων και μυοκαρδιακή αποδιοργάνωση της πάσχουσας καρδιάς.<sup>118</sup> Τέλος ποντίκια που υπερεκφράζουν την διεγερτική Gs πρωτεΐνη του αδρενεργικού υποδοχέα, αναπτύσσουν μυοκαρδιακή απόπτωση, νέκρωση, υπερτροφία, διάμεση ίνωση, καρδιακή διάταση, μείωση της ΜΚΣ και του αντανεκλαστικού του τασεο-υποδοχέα, και θνητότητα της τάξης του 45%.<sup>119</sup> Η μακροχρόνια χορήγηση προπρανολόλης αναστρέφει το πλείστο αυτών των επιδράσεων. Υπερέκφραση του νευρογενή αυξητικού παράγοντα (NGF), οδηγεί σε αύξηση της πυκνότητας των νευρικών απολήξεων και της περιεκτικότητας σε νορεπινεφρίνη, τοπικά. Αυτές οι μεταβολές συνοδεύονται με μυοκαρδιακή υπερτροφία, αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας, υπερπλασία των μυοκυττάρων και διάμεση ίνωση.



Η **μυοκαρδιακή απόπτωση** φαίνεται να διαμεσολαβείται από τους  $\beta_1$ -αδρενεργικούς υποδοχείς, ενεργοποίηση της καλσινευρίνης και αύξησης του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+}$  διαμέσου των L τύπου καναλιών, ενώ αναστέλλεται από τη δράση των  $\beta$ -αναστολέων. Αντίθετα, η διέγερση των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων θεωρείται αντι-αποπτωτική.<sup>120</sup> Υπάρχουν τέλος και μια πληθώρα άλλων μηχανισμών που τροποποιούν την αποπτωτική δράση του συμπαθητικού και επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα.

Οι κατεχολαμίνες αυξάνουν την **παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου** που έχουν κυτταροτοξική δράση. Η αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα είναι ένας μείζον διεγέρτης της επαγωγής μυοκαρδιακής υπερτροφίας σε μοντέλα ζώων, μια δράση που εξασκείται μέσω  $\alpha$  και  $\beta$  υποδοχέων. Βασισμένη σε κλινικές παρατηρήσεις, η μυοκαρδιακή υπερτροφία της καρδιακής ανεπάρκειας, οφείλεται σε  $\beta$ -αδρενεργική διέγερση,<sup>121</sup> η θεραπεία άλλωστε με  $\beta_1$  αναστολείς προκαλεί ανάστροφη αναδιαμόρφωση (reverse remodeling), φαινόμενο το οποίο μοιράζονται εξίσου τόσο οι εκλεκτικοί  $\beta_1$  όσο και οι μη εκλεκτικοί  $\alpha$  και  $\beta$  αναστολείς με αντιοξειδωτικές επιπλέον δράσεις.<sup>122</sup>

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μια αύξηση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας και/ή μια ελάττωση της συμπαθητικής δραστηριότητας κατά την διέγερση των κέντρων του ΑΝΣ της σπονδυλικής στήλης, ελάττωσε την επίπτωση της εμφάνισης VT/VF σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά την διαδρομή οξείας ισχαιμίας, όπως συνέβη και με την εφαρμογή τοπικά κλονιδίνης.<sup>123</sup>

Τέλος, κουνέλια τα οποία τρέφονταν με δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη, ανέπτυξαν μυοκαρδιακή υπερτροφία και περιοχική συμπαθητική υπερνεύρωση χωρίς στεφανιαία νόσο, σε συνδυασμό με μια υψηλή επίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής, αυξημένη διασπορά της επαναπόλωσης, παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας και του QT διαστήματος, ενώ αυξήθηκε η πυκνότητα των L τύπου διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>124</sup>

### 3.3.4. Καρδιοτοξικότητα των κατεχολαμινών

Οι τοξικές δράσεις των κατεχολαμινών στην καρδιά, έχουν αναγνωριστεί από πολύ παλιά, ήδη από το 1907, όταν ο Josue πρώτος ανέφερε μυοκαρδιακή νέκρωση, προκαλούμενη από τις κατεχολαμίνες. Η επαγόμενη από τις κατεχολαμίνες μυοκαρδιακή βλάβη έχει αποδειχθεί σε μια σειρά από καταστάσεις, όπως σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα, υπερθυρεοειδισμό, μυοκαρδιακό έμφραγμα και καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>85</sup>

Η παθογένεια της επαγόμενης από τις κατεχολαμίνες μυοκαρδιακής βλάβης είναι πολυπαραγοντική, και περιλαμβάνει παράγοντες όπως:<sup>125</sup>

- η σχετική μυοκαρδιακή υποξία
- αρνητικές επιδράσεις στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία
- μεταβολές της διαπερατότητας της μεμβράνης για διάφορα ιόντα
- παραγωγή οξειδωτικών ουσιών, πχ ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, και τέλος
- ενδοκυττάρια υπερφόρτωση ασβεστίου.

Άλλοι παράγοντες που πιθανώς συμμετέχουν, αφορούν την κινητοποίηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, την αύξηση της ενδοκυττάριας οξέωσης και τέλος την αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Το 1959, οι Rona και συν. έκαναν τη σημαντική παρατήρηση ότι η έγχυση ισοπροτερενόλης (μιας συνθετικής κατεχολαμίνης) σε γάτες, οδήγησε στην ανάπτυξη μυοκαρδιακής νέκρωσης, που προσομοιάζε με αυτή του ισχαιμικού εμφράκτου, απουσία σημαντικής στένωσης των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών.<sup>126</sup> Αυτό οδήγησε στη θεωρία της «σχετικής υποξίας» σαν υπεύθυνου μηχανισμού, με την έννοια της διαταραχής της ισορροπίας προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της ινότροπης κατάστασης (αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου), σε συνθήκες δεδομένης προσφοράς. Η άποψη αυτή υποστηρίχθηκε και από το εύρημα ότι η χορήγηση ισοπροτερενόλης μειώνει την στεφανιαία ροή, κατά τις πρώτες φάσεις της καρδιοτοξικής της δράσης.<sup>127</sup> Η ίδια ομάδα υποστήριξε και τη θεωρία της αυξημένης διαπερατότητας σε ιόντα, σαν τον υπεύθυνο μηχανισμό της βλάβης.

Ο Fleckenstein ήταν ο πρώτος που πρότεινε τη ριζικά διαφορετική άποψη ότι η ενδοκυττάρια υπερφόρτωση ασβεστίου ήταν ο υπεύθυνος μηχανισμός. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, το κριτικό βήμα στην ανάπτυξη της επαγόμενης από τις κατεχολαμίνες μυοκαρδιακής βλάβης είναι η ένδεια υψηλής ενέργειας φωσφορικών από την υπέρμετρη ενεργοποίηση των εξαρτώμενων από το Ca ATPάσης των μεμβρανών και της προκαλούμενης από το ασβέστιο διαταραχής της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Η θεωρία αυτή επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια και από άλλους ερευνητές,<sup>128</sup> ενώ η άποψη ότι η κυτταρική υπερφόρτωση ασβεστίου είναι συνέπεια της αύξησης των επιπέδων του cAMP, μέσω διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων, υποστηρίχθηκε αρχικά από τον Bhagat και συν. και επιβεβαιώθηκε από τον Opie και άλλους.<sup>129</sup> Κατά καιρούς δε υποστηρίχθηκαν άλλες απόψεις για την ερμηνεία της καρδιοτοξικότητας των κατεχολαμινών, όπως η παραγωγή τοξικών ενδοκυττάρων μεταβολιτών των κατεχολαμινών, και η μυοκαρδιακή βλάβη από παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Μελέτες σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο αίμα και στα ούρα είναι αυξημένα αρκετές φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια.<sup>130,131</sup> Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ακόμα ότι οι κατεχολαμίνες του πλάσματος ανεβαίνουν πολύ νωρίς (εντός μερικών λεπτών), μετά από τη στεφανιαία απόφραξη στο πειραματικό μοντέλο που μελετήθηκε.<sup>132</sup> Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα, τα επίπεδα τους στο πλάσμα κατά τις πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, σχετίζονται τόσο με την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης, όσο και με την εμφάνιση αρρυθμιών και αυξημένη θνητότητα.<sup>133</sup> Μελέτες της ολικής και της καρδιακής απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης (spillover), έδειξαν σημαντική αύξηση της καρδιακής και του λόγου καρδιακής/ολικής απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης σε ασθενείς με ασταθή ισχαιμικά σύνδρομο, έναντι αυτών με σταθερή στεφανιαία νόσο.<sup>134</sup>

Είναι γνωστό ότι οι συγκεντρώσεις νορεπινεφρίνης πλάσματος είναι αυξημένες στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, και τα επίπεδα της είναι άμεσα συνδεδεμένα με το βαθμό δυσλειτουργίας της ανεπαρκούς καρδιάς.<sup>135</sup> Η πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με τα επίπεδα κατεχολαμινών πλάσματος, έτσι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα έχουν τη χειρότερη πρόγνωση και αντιστρόφως.<sup>136</sup>

## 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

### ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (ΜΚΣ)

Οι τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη για την εκτίμηση των μεταβολών της ισορροπίας του αυτονόμου νευρικού συστήματος, αφορούν τις επιδράσεις αυτού πάνω στην τροποποίηση της καρδιακής συχνότητας. Τέσσερις από αυτές έχουν δείξει στην κλινική πρακτική ότι είναι χρήσιμες για την διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών :

- Ο υπολογισμός της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ)
- Η μελέτη της ευαισθησίας των τασεουποδοχέων (BRS)
- Η εκτίμηση της χρονότροπης ανταπόκρισης κατά την άσκηση και κατά την αποκατάσταση, και η
- Heart rate turbulence

Ο υπολογισμός της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) είναι η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα τα τελευταία χρόνια σε ποικίλες ομάδες ασθενών αλλά και υγιών ατόμων, λόγω της ευκολίας της αλλά και της ευρύτατης

κυκλοφορίας του κατάλληλου λογισμικού που ενσωματώνεται σε όλα σχεδόν τα συστήματα καταγραφής του καρδιακού ρυθμού.

Η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων. Σε καταστάσεις όπως η έντονη άσκηση μπορεί να αυξηθεί έως και τρεις φορές πάνω από την τιμή ηρεμίας. Η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, μεταξύ άλλων, εξαρτάται από το επίπεδο της φυσικής κατάστασης, ενώ η μέγιστη τιμή της κατά την άσκηση, εξαρτάται από την ηλικία του ατόμου.

Το γεγονός ότι ο φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός δεν είναι απόλυτα ρυθμικός, είναι γνωστό από πολύ παλιά, η σημασία όμως αυτής της παρατήρησης είχε παραγνωριστεί έως και δύο δεκαετίες πριν, λόγω μιας γενικά αποδεκτής αντίληψης ότι οποιαδήποτε αντικανονικότητα της καρδιακής λειτουργίας δεν μπορεί παρά να αποτελούσε ένα παθολογικό φαινόμενο. Αυτό ήταν πιθανόν το αποτέλεσμα της κλινικής εμπειρίας με την κολπική μαρμαρυγή και τις έκτακτες κοιλιακές συστολές, που και τα δύο φαινόμενα συνδέονται με διαταραχή της ενδοκαρδιακής αγωγιμότητας ή παθολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς και αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες σε διάφορες καρδιακές νόσους.

Η καρδιακή συχνότητα, φυσιολογικά προσδιορίζεται από τη συχνότητα της διαστολικής εκπόλωσης του καρδιακού βηματοδότη. Βηματοδοτικός ιστός σε φυσιολογικές καταστάσεις ανευρίσκεται στο φλεβόκομβο, στον κολποκοιλιακό κόμβο και τέλος στις ίνες του Purkinje. Επειδή όμως η συχνότητα της εκπόλωσης του φλεβοκόμβου υπερβαίνει αυτή των άλλων κέντρων και λόγω της διασποράς και εξάπλωσης του ερεθίσματος ταχύτατα διαμέσου του ερεθισματοαγωγού συστήματος που προκαλεί την καταστολή των δευτερευόντων κέντρων, ο φλεβόκομβος είναι αυτός που φυσιολογικά προσδιορίζει την συχνότητα.

Ο ενδογενής καρδιακός ρυθμός, δηλαδή ο ρυθμός διαστολικής εκφόρτισης του φλεβοκόμβου, σε απουσία οποιασδήποτε εξωτερικής νευρο-ορμονικής επίδρασης είναι περίπου 100 με 120 παλμοί ανά λεπτό. Στην φυσιολογική καρδιά όμως, σε κάθε στιγμή, η καρδιακή συχνότητα αντιπροσωπεύει το τελικό αποτέλεσμα της ταυτόχρονης επίδρασης των παρασυμπαθητικών νέρων (πνευμονογαστρικού) που την επιβραδύνει και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που την επιταχύνει. Στην κατάσταση της ηρεμίας και τα δύο σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι ενεργά, με το παρασυμπαθητικό να επικρατεί. Αντίθετα σε φυσιολογικές (άσκηση, λήψη όρθιας από καθιστή θέση, κλπ) ή παθολογικές καταστάσεις (πχ. αιμορραγία), η διέγερση του συμπαθητικού επικρατεί.

Το φαινόμενο αυτό, κατά το οποίο ο φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός δεν είναι απόλυτα ρυθμικός αλλά παρουσιάζει διακυμάνσεις, μεταβλητότητα, ταλαντώσεις γύρω από μια μέση τιμή, είναι γνωστό σαν μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ), σε αντιδιαστολή με καταστάσεις όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και στους επιζώντες από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, όπου η ΜΚΣ είναι εμφανώς μειωμένη- παθολογική. Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας περιγράφει το πως μεταβάλλεται η καρδιακή συχνότητα από παλμό σε παλμό, σαν αποτέλεσμα των ενδογενών ιδιοτήτων του φλεβοκόμβου αφενός, και των επιδράσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος αφετέρου.

Ο Ewing ήταν ο πρώτος, κατά τη διάρκεια του 1970, που καθιέρωσε κάποια απλά τεστ, παρά την κλίνη του ασθενούς, βραχυχρόνιων μεταβολών του RR διαστήματος, με σκοπό να προσδιορίσει την παρουσία αυτόνομης νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς.<sup>137</sup> Η πρώτη εφαρμογή πάντως στην καρδιολογία έγινε από τον Wolf και συν. το 1977, όταν συσχέτισαν για πρώτη φορά, τη χαμηλή τιμή μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, με αυξημένο κίνδυνο

θανάτου.<sup>138</sup> Αργότερα, το 1981 ο Akselrod και συν. εισήγαγαν την έννοια της φασματικής ανάλυσης των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας, σαν μέτρο εκτίμησης και ποσοτικοποίησης του από παλμό σε παλμό, καρδιαγγειακού ελέγχου.<sup>139</sup> Η δε κλινική σημασία της ΜΚΣ, κατέστη εμφανής στα τέλη της δεκαετίας του 1980, από μια σειρά μελετών που επιβεβαίωσαν ότι η χαμηλή ΜΚΣ αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνητότητας στο οξέα στεφανιαία σύνδρομο.

Άλλες αναλύσεις της ΜΚΣ, βασισμένες κατά κύριο λόγο σε επιδημιολογικά δεδομένα, υποστηρίζουν την παρατήρηση ότι αποτελεί ίσως τον σημαντικότερο αναίμακτο προγνωστικό δείκτη αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, αλλά και προγνωστικό δείκτη μη αρρυθμικών καρδιακών συμβάντων, όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και ο θάνατος από προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια.

## 4.1. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

### 4.1.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού μπορούν να αξιολογηθούν με μια σειρά μεθόδων, η απλούστερες των οποίων είναι οι μετρήσεις που γίνονται στο πεδίο του χρόνου (Time Domain methods). Με αυτές τις μεθόδους τόσο η καρδιακή συχνότητα σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, όσο και τα διαστήματα μεταξύ των φλεβοκομβικών συστολών προσδιορίζονται και αναλύονται. Σε μια συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, κάθε σύμπλεγμα QRS προσδιορίζεται, και υπολογίζονται τα διαστήματα μεταξύ των αλληπάληλων QRS συμπλεγμάτων που προέρχονται από την φυσιολογική εκπόλωση του φλεβοκόμβου {αποκαλούμενα και N-N διαστήματα (Normal to Normal)}. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να υπολογιστούν απλές παράμετροι στο πεδίο του χρόνου όπως το μέσο R-R διάστημα, η μέση καρδιακή συχνότητα, η διαφορά μεταξύ του μεγαλύτερου και του μικρότερου R-R διαστήματος, η διαφορά μεταξύ της ημερήσιας και της νυχτερινής μέσης καρδιακής συχνότητας κλπ.

#### Α. Στατιστικές μέθοδοι

Από μια σειρά καρδιακών κύκλων, κυρίως σε καταγραφές που αφορούν μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, όπως σε 24ωρη καταγραφή μπορούν να υπολογιστούν πιο σύνθετες στατιστικές μετρήσεις στο πεδίο του χρόνου. Αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες:

- ✓ Αυτές που προέρχονται από τις απευθείας μετρήσεις των NN διαστημάτων ή του αυθόρμητου καρδιακού ρυθμού, και
- ✓ αυτές που προκύπτουν από τις διαφορές μεταξύ των αλληπάληλων NN διαστημάτων.

Η απλούστερη μεταβλητή που υπολογίζεται είναι η σταθερή απόκλιση του NN διαστήματος {Standard Deviation of the NN interval(SDNN)}. Το SDNN αντανakλά όλες τις κυκλικές μεταβολές που είναι υπεύθυνες για την μεταβλητότητα κατά την περίοδο της καταγραφής, και εξαρτάται από τη διάρκεια της καταγραφής. Έτσι σε μια κλασσική 24ωρη καταγραφή εμπεριέχει πληροφορίες τόσο για βραχυχρόνια μεταβλητότητα, (υψηλής συχνότητας), όσο και για τα χαμηλότερης συχνότητας

συστατικά της μεταβλητότητας που αναμένεται σε μια μακράς διάρκειας καταγραφή, Δεν μπορούν να συγκριθούν τιμές SDNN μεταξύ διαφορετικής διάρκειας καταγραφών, ενώ κατάλληλα για αξιολόγηση χρονικά διαστήματα θεωρούνται αυτά των 5λεπτων καταγραφών και οι 24ωρες καταγραφές.

Άλλες, συχνά χρησιμοποιούμενες στατιστικές μετρήσεις στο πεδίο του χρόνου, είναι η μεταβλητή **SDANN** (Standard Deviation of Average NN intervals) και ο **SDNN index**. Στις παραμέτρους αυτές οι υπολογισμοί γίνονται από την διαίρεση της συνολικής διάρκειας της καταγραφής σε τμήματα, συνήθως 5λεπτα διαστήματα. Ο δείκτης SDANN, δηλαδή η σταθερή απόκλιση των μέσων όρων των NN διαστημάτων των πεντάλεπτων που συνιστούν τη συνολική καταγραφή, αποτελεί ένα μέτρο της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, οφειλόμενη σε κυκλικές μεταβολές διάρκειας μεγαλύτερης των 5 λεπτών, ενώ ο SDNN index αποτελεί τη μέση τιμή των 5λεπτων σταθερών αποκλίσεων των NN διαστημάτων της 24ωρης καταγραφής και αποτελεί ένα μέτρο της μεταβλητότητας οφειλόμενης σε κύκλους μικρότερους των 5 λεπτών.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέτρηση, η οποία προέρχεται από την εκτίμηση των διαφορών μεταξύ των NN διαστημάτων, είναι ο δείκτης **RMSSD**, δηλαδή η τετραγωνική ρίζα του μέσου των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των παρακείμενων NN διαστημάτων της καταγραφής, και το **pNN50**, που εκφράζει το ποσοστό επί τοις εκατό (%), των διαφορών των γειτονικών NN διαστημάτων που υπερβαίνει τα 50 msec, επί του συνόλου.

## B. Γεωμετρικές μέθοδοι

Όπως δηλώνει και το όνομα τους, οι γεωμετρικές μέθοδοι χρησιμοποιούν την αλληλουχία των RR διαστημάτων για την κατασκευή διάφορων γεωμετρικών φορμών, και εξάγουν τις διάφορες μετρήσεις της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας από αυτές τις φόρμες. Οι γεωμετρικές φόρμες που χρησιμοποιούνται ποικίλουν ανάλογα με τη μέθοδο, στις περισσότερες περιπτώσεις όμως βασίζονται: α) στο ιστόγραμμα του συνολικού δείγματος της διάρκειας των RR διαστημάτων, β) στο ιστόγραμμα του συνολικού δείγματος των διαφορών μεταξύ των διαδοχικών NN διαστημάτων, και γ) στις αποκαλούμενες και Lorenz plots ή Poincare maps, στις οποίες και σχεδιάζονται σαν σημεία η διάρκεια του κάθε RR διαστήματος, έναντι της διάρκειας του αμέσως προηγούμενου RR διαστήματος

Ο τρόπος υπολογισμού των διαφόρων μετρήσεων της MKΣ που εξάγονται από τις γεωμετρικές φόρμες επίσης ποικίλλουν από μέθοδο σε μέθοδο. Σε γενικές γραμμές, τρεις προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται :

- μετρήσεις απευθείας από τη γεωμετρική φόρμα, όπως το πλάτος ή το ύψος του δείγματος κάτω από την καμπύλη του ιστογράμματος,
- μετρήσεις που προέρχονται από γεωμετρικά πρότυπα που προσεγγίζουν με μαθηματικό τρόπο το σχήμα του ιστογράμματος, και τέλος
- το γενικό πρότυπο της γεωμετρικής φόρμας ταξινομείται σε μία από διάφορες προδιαγεγραμμένες κατηγορίες, και οι μετρήσεις της MKΣ προέρχονται από τα χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης κατηγορίας

Η πιο χρησιμοποιημένη γεωμετρική μέθοδος περιλαμβάνει την μελέτη του ιστογράμματος της πυκνότητας του δείγματος της διάρκειας των RR διαστημάτων. Οι λανθασμένες μετρήσεις της διάρκειας των RR διαστημάτων (πολύ μεγάλα ή πολύ μικρά διαστήματα λόγω πχ. παρασίτων, αναγνώριση των υψικόρυφων T ως R, ή η αδυναμία αναγνώρισης κάποιων R συμπλεγμάτων) εύκολα εξαιρούνται επειδή

βρίσκονται έξω από τη βασική καμπύλη του ιστογράμματος που περιλαμβάνει το πληθυσμό των σωστών RR διαστημάτων.

Η πιο απλή μέθοδος εκτίμησης είναι ο αποκαλούμενος τριγωνικός δείκτης της ΜΚΣ (triangular index) που εκφράζει το πλάτος της βάσης ενός ιδεατού τριγώνου που σχηματίζεται από το ιστόγραμμα των τιμών των σωστών RR διαστημάτων. Η αριθμητική έκφραση του τριγωνικού δείκτη της ΜΚΣ εξαρτάται από την πυκνότητα του δείγματος για την κατασκευή του ιστογράμματος, και άρα από την συχνότητα δειγματοληψίας που χρησιμοποιείται. Η μέθοδος είναι αξιόπιστη όταν το ιστόγραμμα των RR διαστημάτων περιέχει μόνο μία μείζονα κορυφή, στην αντίθετη περίπτωση υποεκτιμά τη συνολική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας.

Μια απλή οπτική εκτίμηση της ΜΚΣ σε μακροχρόνιες καταγραφές ΗΚΓ, γίνεται εύκολα από τη λεγόμενη Lorenz plot, που αποτελεί ένα χάρτη κηλίδων σε καρτεσιανές συντεταγμένες. Κάθε ζεύγος διαδοχικών NN διαστημάτων ζωγραφίζεται σαν μια κηλίδα σε ένα σύστημα συντεταγμένων, όπου στον οριζόντιο άξονα είναι το προηγούμενο NN διάστημα και στον κάθετο άξονα το αμέσως επόμενο. Σε περιπτώσεις με διατηρημένη, φυσιολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, φαίνεται μια διασπορά των κηλίδων, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις χαμηλής ΜΚΣ, φαίνεται ένα πιο συμπαγές πρότυπο καταγραφής. Πάντως, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται μόνο σαν μια επιπλέον γραφική έκφραση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων στο πεδίο του χρόνου και δεν έχει καμία υπεροχή έναντι των μεθόδων αυτών όταν χρησιμοποιούνται από μόνες τους.

Συμπερασματικά, τα πλεονεκτήματα των γεωμετρικών μεθόδων είναι προφανή. Είναι ικανές να παρέχουν μια λογική εκτίμηση της ΜΚΣ όταν η ποιότητα των δεδομένων δεν επιτρέπει τη χρήση των συμβατικών μεθόδων εκτίμησης στο πεδίο του χρόνου ή στο πεδίο των συχνοτήτων, αλλά τα αποτελέσματά τους είναι κατά προσέγγιση και στερούνται της ακρίβειας των στατιστικών μεθόδων. Ένας άλλος περιορισμός των μεθόδων αυτών είναι ότι χρειάζεται ένας σημαντικός αριθμός RR διαστημάτων για να κατασκευαστεί ένα αντιπροσωπευτικό γεωμετρικό πρότυπο, γεγονός που περιορίζει τη χρησιμότητά τους στις βραχυχρόνιες καταγραφές.

#### 4.1.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ

Η ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο των συχνοτήτων (Frequency Domain Measure ή Power spectral density) περιγράφει τις περιοδικές ταλαντώσεις του σήματος των καρδιακών παλμών, το οποίο συντίθεται από διαφορετικό μέγεθος και εύρος συχνοτήτων, και παρέχει πληροφορίες για την ποσότητα των σχετικών τους συνεισφορών στην μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Από το 1981 ο Akselrod και συν. κατέστησαν εμφανές ότι το σήμα της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού μπορεί να αναλυθεί σε καλά καθορισμένους ρυθμούς, που εμπεριέχουν φυσιολογικές πληροφορίες<sup>139</sup>. Σχηματικά η φασματική ανάλυση του σήματος (ΜΚΣ) μπορεί να παρομοιασθεί με τη διαδικασία της ανάλυσης του λευκού φωτός καθώς διέρχεται από ένα πρίσμα σε διαφορετικά χρώματα (που αντιπροσωπεύουν ακτινοβολίες διαφορετικού μήκους κύματος). Με τον ίδιο τρόπο, η ΜΚΣ μπορεί να αναλυθεί σε επιμέρους συστατικά (συχνότητες), άλλα εκ των οποίων μεταβάλλονται πολύ αργά και άλλα γρήγορα και όλα μαζί συνθέτουν το τελικό σήμα.

Η φασματική ανάλυση της ΜΚΣ μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους:

Με τις μη παραμετρικές μεθόδους, οι οποίες χρησιμοποιούν μαθηματικούς αλγόριθμους, όπως τον ταχύ μετασχηματισμό κατά Fourier (FFT), ο οποίος παραδοσιακά εφαρμόζεται σε καταγραφές τουλάχιστον 200 με 500 συνεχόμενων καρδιακών παλμών (256 ή 512 στον αλγόριθμο FFT), δηλαδή σε χρονικά παράθυρα μερικών λεπτών. Αυτό αποτελεί ένα συμβιβασμό για να εξασφαλιστεί αφενός μεν η επαρκής συχνότητα δειγματοληψίας, αφετέρου η σταθερότητα του σήματος των καταγραφών. Οι μέθοδοι που βασίζονται στον ταχύ μετασχηματισμό κατά Fourier χαρακτηρίζονται από διακριτές κορυφές για το κάθε συστατικό (εύρος συχνοτήτων) του φάσματος, και έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την ευκολία τους, την ταχύτητα των αποτελεσμάτων και την εφαρμοσιμότητα τους.

Οι παραμετρικές μέθοδοι (Autoregressive model estimation), έχουν χρησιμοποιηθεί λιγότερο, λόγω του ότι είναι μεθοδολογικά και υπολογιστικά πιο σύνθετες από τις μη παραμετρικές, καθώς απαιτούν την a priori επιλογή της δομής του μοντέλου ανάλυσης.

Χρησιμοποιώντας τον ταχύ μετασχηματισμό κατά Fourier (FFT), τα αποθηκευμένα στον υπολογιστή, επιμέρους RR διαστήματα της καταγραφής, μετασχηματίζονται σε μπάντες διαφορετικών φασματικών συχνοτήτων. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε Hertz (Hz), όταν διαιρεθούν με τη μέση διάρκεια του RR διαστήματος.

Το συνολικό φάσμα (ολική ισχύς) συνίσταται σε φάσματα συχνοτήτων τα οποία κυμαίνονται από 0 έως 0,5 Hz, και μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις μπάντες, τρεις εκ των οποίων έχουν κλινικό ενδιαφέρον: (1) μια περιοχή πολύ χαμηλής συχνότητας (VLF), μεταξύ 0,003 και 0,04 Hz, (2) μια περιοχή χαμηλής συχνότητας, (LF), μεταξύ 0,04 και 0,15 Hz, και (3) μια περιοχή υψηλής συχνότητας (HF), από 0,15 έως 0,4 Hz. Στους ανθρώπους, οι κορυφές των VLF, LF και HF συχνοτήτων, επικεντρώνονται συνήθως γύρω από τις τιμές 0,015 Hz, 0,1 Hz και 0,25 Hz, αντίστοιχα. Οι βραχυχρόνιες καταγραφές (5 έως 10 λεπτά) χαρακτηρίζονται από την παρουσία των VLF, LF και HF συστατικών του φάσματος, ενώ οι μακροχρόνιες καταγραφές περιλαμβάνουν και (4) το ULF συστατικό του φάσματος, μια περιοχή πάρα πολύ χαμηλής συχνότητας, μικρότερης των 0,003 Hz.

Σε μια τυπική ανάλυση του φάσματος συχνοτήτων ενός ταχογράμματος (που αποτελεί την απεικόνιση σε διάγραμμα, της διάρκειας των αλληπάλληλων RR διαστημάτων συναρτήσει του αριθμού της συστολής), διακρίνουμε τις τρεις κύριες συνιστώσες της συνολικής ισχύς της μεταβλητότητας (PSD), που αναφέρθηκαν προηγουμένως, και οι οποίες υπολογίζονται από το εμβαδόν της περιοχής που περικλείεται κάτω από την καμπύλη για το αντίστοιχο εύρος συχνοτήτων (VLF, LF και HF). Έτσι, τετραγωνικές μονάδες (σε  $\text{ms}^2$ ) χρησιμοποιούνται για την έκφραση των απόλυτων τιμών, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθούν και οι φυσικοί τους λογάριθμοι (log). Η ισχύς των LF και HF, εκτός από τις απόλυτες τους τιμές ( $\text{ms}^2$ ), μπορεί να εκφραστεί και σε κανονικοποιημένες μονάδες (normalized units), σαν ποσοστιαία δηλαδή αναλογία των απόλυτων τιμών της ισχύς προς την ολική ισχύ, μετά από την αφαίρεση της πολύ χαμηλής συχνότητας (VLF).

$$\text{LF ή HF (nu)} = \text{LF ή HF}(\text{ms}^2) \times 100 / \text{total power}(\text{ms}^2) - \text{VLF}(\text{ms}^2)$$

Η έκφραση των τιμών της ισχύος των συχνοτήτων σε κανονικοποιημένες μονάδες (normalized units), έχει το πλεονέκτημα να ελαττώνει από τη μία μεριά το επίπεδο του θορύβου, λόγω των artifacts, και από την άλλη ελαττώνει την επίπτωση των μεταβολών της συνολικής ισχύος στις επιμέρους τιμές των συστατικών του



φάσματος (LF και HF), ιδιότητα που είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν συγκρίνονται μετρήσεις με μείζονες διαφορές στην συνολική ισχύ.

#### 4.1.3. Συστατικά της ΜΚΣ

Η κατανόηση της τροποποιητικής δράσης των νευρικών μηχανισμών στη λειτουργία του φλεβοκόμβου, σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στη μελέτη της φασματικής ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας.

Μεγάλος αριθμός πειραματικών και κλινικών δεδομένων, υποδηλώνει ότι το υψηλής συχνότητας συστατικό του φάσματος της ΜΚΣ (HF), αποτελεί ένα δείκτη, συνεισφοράς κατά το πλείστο, των νευρικών, απαγωγών ώσεων του παρασυμπαθητικού στην καρδιά.<sup>140,141</sup> Αντίθετα, για το χαμηλής συχνότητας συστατικό του φάσματος (LF), υπάρχει μικρότερη ομοφωνία, και από άλλους θεωρείται σαν ένας δείκτης των τροποποιητικών επιδράσεων του συμπαθητικού στην καρδιά (ειδικά όταν εκφράζεται σε ομαλοποιημένες μονάδες), ενώ από άλλους θεωρείται ότι εκφράζει τόσο συμπαθητικές, όσο και παρασυμπαθητικές επιδράσεις.<sup>142</sup>

Όταν μελετώνται 24ώρες καταγραφές σε φυσιολογικούς ασθενείς, μια κirkάδια διακύμανση των συχνοτήτων του φάσματος παρατηρείται, με υψηλότερες τιμές του LF κατά τη διάρκεια της ημέρας, και υψηλότερες τιμές του HF κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σε μακροχρόνιες καταγραφές πάντως (πχ 24ωρη καταγραφή), τα LF και HF συστατικά της ΜΚΣ, αντιπροσωπεύουν ένα πολύ μικρό ποσοστό μόνο της συνολικής ισχύος ( περίπου 5%). Τα ULF και VLF συστατικά του φάσματος, αν και αντιπροσωπεύουν το υπόλοιπο 95% της ολικής ισχύος της μεταβλητότητας, εντούτοις η φυσιολογική τους σημασία είναι αμφιλεγόμενη. Κάποιοι αποδίδουν σε αυτά τα συστατικά του φάσματος, επιδράσεις που έχουν σχέση με φυσιολογικούς θερμορρυθμιστικούς μηχανισμούς, επιδράσεις του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης- αλδοστερόνης, και θόρυβο.

Τα LF και HF μεταβάλλονται σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. Αύξηση του LF παρατηρείται στην έγερση από την ύπτια θέση, στη μέτρια άσκηση σε φυσιολογικούς, σε συναισθηματικό στρες, κατά τη διάρκεια υπότασης κλπ.<sup>143</sup> Αντίθετα αύξηση του HF, παρατηρείται στην υπέρπνοια, εμβάπτιση του προσώπου σε κρύο ύδωρ, κλπ. δηλαδή σε χειρισμούς που αυξάνουν τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού.<sup>141</sup>

Συνοψίζοντας, το HF αντιπροσωπεύει ένα δείκτη των παρασυμπαθητικών επιδράσεων στην καρδιά, ενώ το LF θεωρείται είτε δείκτης του συμπαθητικού είτε δείκτης των επιδράσεων και των δύο σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά. Συνεπώς ο λόγος LF/HF θεωρείται από πολλούς, σαν ο δείκτης που περιγράφει κατά τον καλύτερο τρόπο, την ισορροπία συμπαθητικού/ παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.<sup>140,144,145</sup>

#### 4.2. ΜΚΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Μια παθολογική τιμή ΜΚΣ, αποτελεί ένα γενικό παράγοντα κινδύνου για όλους του συνήθεις τρόπους καρδιακού θανάτου, δηλ. αρρυθμιολογικό, αγγειακό και αιμοδυναμικό. Η νευρο-ορμονική ενεργοποίηση και η μεταβολή της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελούν τους συνήθεις μηχανισμούς μιας

παθολογικής τιμής μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με καρδιακή νόσο.

Ελάττωση της ΜΚΣ έχει περιγραφεί σε διάφορες καρδιολογικές και μη παθήσεις, όπως αναφέρονται παρακάτω :

#### 4.2.1. ΜΚΣ και στεφανιαία αθηροσκλήρυνση

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν παράσχει αποδείξεις ότι μια μη φυσιολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) μπορεί να προβλέψει αυξημένο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό. Δεδομένα από τη μελέτη Framingham έδειξαν ότι μια χαμηλή τιμή SDNN αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνητότητας στους ηλικιωμένους,<sup>146</sup> ενώ δεδομένα σε νεώτερες ηλικιακές ομάδες, έδειξαν ότι η χαμηλή τιμή ΜΚΣ μπορεί να προβλέψει μια σειρά από ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα. Αυτές οι μελέτες και άλλες έχουν δείξει ότι μια μη φυσιολογική τιμή ΜΚΣ αποτελεί προγνωστικό δείκτη για διάφορα ανεπιθύμητα καρδιακά και αγγειακά συμβάντα όπως η εμφάνιση στηθάγχης και έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άλλα.<sup>147</sup> Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι η παθολογική ΜΚΣ είναι όχι μόνο ένας δείκτης αρρυθμικού θανάτου αλλά και άλλων αγγειακών και μη συμβάντων.

Έχει δείχτει ότι μια ελάττωση της ΜΚΣ αλλά και η αυξημένη 24ωρη μέση καρδιακή συχνότητα, μπορούν να προβλέψουν την πρόοδο της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης στους ανθρώπους, όπως αυτό φάνηκε σε αγγειογραφικά δεδομένα που ελήφθησαν από εν σειρά στεφανιογραφικών ελέγχων σε ανθρώπους.<sup>148</sup> Ακόμα μια αυξημένη, μέση τιμή καρδιακής συχνότητας είχε παρατηρηθεί ότι προδιαθέτει στην ταχεία πρόοδο της αθηροσκλήρωσης σε διάφορα πειραματικά μοντέλα.<sup>149</sup> Η εξήγηση της συσχέτισης μεταξύ της παρατηρούμενης καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) και της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) με την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, πιθανόν να σχετίζεται με αιμοδυναμικούς παράγοντες . Πρόοδος της αθηροσκληρωτικής βλάβης έχει δείχτει ότι μπορεί να οφείλεται σε επίδραση της καρδιακής συχνότητας στη δυναμική της αιματικής ροής επί του αρτηριακού τοιχώματος.

#### 4.2.2. ΜΚΣ και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας

Οι μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι σύνθετες και περιλαμβάνουν:<sup>150,151,152</sup>

Αύξηση της περιφερικής συμπαθητικής ροής στη καρδιά και τα περιφερικά αγγεία και ελάττωση των εκφορτίσεων του παρασυμπαθητικού. Αυτές οι μεταβολές τυπικά συνοδεύονται με αύξηση των επιπέδων του πλάσματος της νορεπινεφρίνης, μερικώς σαν συνέπεια της αυξημένης spillover (αυξημένη απελευθέρωση από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις) και μερικώς λόγω μειωμένης κάθαρσης αυτής στην περιφέρεια (clearance) λόγω της χαμηλής καρδιακής παροχής.

Ενώ αυτές οι μεταβολές συμβαίνουν αρχικά σαν ένας βραχυχρόνιος αντιρροπιστικός μηχανισμός για την διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, οι μακροχρόνιες συνέπειες είναι επιζήμιες. Οδηγούν σε αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, προάγουν την καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodeling),

αυξάνουν την πιθανότητα κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτασίνης- αλδοστερόνης.

Οι μηχανισμοί αυτών των αλλαγών είναι σύνθετοι και πολυ-παραγοντικοί. Περιλαμβάνουν μεταβολές των κεντρομόλων ερεθισμάτων στο εγκεφαλικό στέλεχος, αλλαγές που αφορούν το ίδιο το εγκεφαλικό στέλεχος και μεταβολές που αφορούν τις φυγόκεντρους οδούς.

Πειραματικά δεδομένα από μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας υποδηλώνουν ότι υπάρχει μια ελάττωση των κεντρομόλων προσαγωγών ερεθισμάτων του παρασυμπαθητικού από τους καρδιοπνευμονικούς υποδοχείς και από τους αρτηριακούς τασεοϋποδοχείς. Η τονική δραστηριότητα αυτών των υποδοχέων σε φυσιολογικές συνθήκες εξασκεί μια περιοριστική δράση στο ρυθμό εκφόρτισης του συμπαθητικού από το στέλεχος, έτσι η ελάττωση των προσαγωγών ερεθισμάτων του παρασυμπαθητικού από τους υποδοχείς αυτούς προάγει τη συμπαθητική διέγερση. Αντιστρόφως, συμβαίνει μια αύξηση της δραστηριότητας των προσαγωγών οδών που προάγουν τις συμπαθητικές εκφορτίσεις του στελέχους και περιλαμβάνουν τις καρδιακές προσαγωγές συμπαθητικές ίνες, τις ίνες του συμπαθητικού που προέρχονται από τους μεταβολικούς υποδοχείς των μυών και τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειοϋποδοχείς.

Το τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των μεταβολών στις προσαγωγές ίνες του κυκλώματος είναι η ελαττωμένη εκφόρτιση του παρασυμπαθητικού και η αυξημένη εκφόρτιση του συμπαθητικού από το στέλεχος.

Ταυτόχρονα υπάρχει και μια αλλαγή στην ένταση της ρύθμισης των κεντρικών τασεοϋποδοχέων. Τα ελαττωμένα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο στέλεχος και η αύξηση της αγγειοτασίνης II φαίνεται να διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο σε αυτή τη μεταβολή. Τελικά υπάρχουν ενδείξεις τροποποιημένης λειτουργίας και των παρασυμπαθητικών γαγγλίων.

Στην UK- heart μελέτη,<sup>153</sup> στην οποία εξετάστηκαν 433 ασθενείς με μετρίως σοβαρή έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, φάνηκε ότι ο χαμηλός δείκτης SDNN αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνητότητας λόγω εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας και όχι λόγω αιφνιδίου θανάτου. Αυτοί στους οποίους η ΜΚΣ ήταν μειωμένη είχαν ετήσιο δείκτη θνητότητας της τάξης του 51,4% συγκρινόμενοι με το 5,5% αυτών που είχαν φυσιολογικές τιμές. Στην ίδια μελέτη, η μειωμένη τιμή της ΜΚΣ αποτελούσε καλύτερο προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνητότητας λόγω προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με άλλους συμβατικούς δείκτες όπως οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας ή το ιστορικό μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας.

#### 4.2.3. ΜΚΣ και έμφραγμα μυοκαρδίου

Η παρουσία μεταβολών στην αυτόνομη ρύθμιση της καρδιαγγειακής λειτουργίας κατά την διάρκεια, και μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, είναι γνωστή από παλιά. Οι πρώτες παρατηρήσεις, ότι η απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας συνοδεύεται από μεταβολές της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και εμφάνιση αρρυθμιών έγιναν εδώ και έναν αιώνα περίπου.<sup>154</sup>

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα έχουν παράσχει σημαντικές πληροφορίες για τις τροποποιητικές επιδράσεις των δύο σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιαγγειακή λειτουργία κατά την οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία.

## Πειραματική απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας

Η απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας συνοδεύεται από ταυτόχρονη ενεργοποίηση διεγερτικών και ανασταλτικών αντανάκλαστικών μηχανισμών.<sup>155,156</sup>

Από το 1936 η μελέτη των Cox και Robertson εμπλέκει την αύξηση του συμπαθητικού τόνου σαν ενισχυτικό παράγοντα στην πρόκληση αρρυθμιών μετά από πειραματική στεφανιαία απόφραξη. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι τα σκυλιά που είχαν υποβληθεί σε συμπαθεκτομή προ της στεφανιαίας απόφραξης, είχαν χαμηλότερη θνητότητα, έναντι εκείνων που δεν υπέστησαν συμπαθεκτομή, ευρήματα που επιβεβαιώθηκαν αργότερα και από άλλους ερευνητές.<sup>157</sup>

Σε μια πειραματική μελέτη σε σκυλιά, μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των εκφορτίσεων του συμπαθητικού και του ουδού της κοιλιακής μαρμαρυγής, σε συνθήκες μυοκαρδιακής ισχαιμίας μετά από απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, και κατά την επαναιμάτωση. Το αποτέλεσμα ήταν ότι, η αυξημένη συμπαθητική εκφόρτιση συνεισφέρει στην προδιάθεση για κοιλιακή μαρμαρυγή σε συνθήκες οξείας ισχαιμίας, και μάλιστα σε συνθήκες μέγιστης πυροδότησης των προαγγλιακών ινών του συμπαθητικού εμφανίστηκε μέγιστη μείωση του ουδού κοιλιακής μαρμαρυγής, αποτέλεσμα το οποίο αναστράφηκε πλήρως κατά την συμπαθεκτομή.<sup>158</sup> Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με προηγούμενες πειραματικές μελέτες από τον Malliani και συν. που έδειξαν ότι βραχείες περίοδοι στεφανιαίας απόφραξης αυξάνουν σημαντικά την συχνότητα πυροδότησης των προαγγλιακών καρδιακών συμπαθητικών ινών, αποτέλεσμα που αποδόθηκε στην ενεργοποίηση ενός διεγερτικού καρδιο-καρδιακού συμπαθητικού αντανάκλαστικού.<sup>156,159</sup>

Οι Swartz και συν. το 1982, χρησιμοποιώντας ένα πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας σε σκύλο, διαπίστωσαν ότι η παθολογική αντανάκλαστική ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού μέσω των τασεουποδοχέων (BRS) μετά από έμφραγμα, είναι ικανή να αναγνωρίσει υποομάδες πειραματόζων υψηλού κινδύνου για κοιλιακή μαρμαρυγή-αιφνίδιο θάνατο, σε συνθήκες παροδικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας.<sup>160</sup> Αργότερα, στο ίδιο πειραματικό μοντέλο αιφνιδίου θανάτου, επεκτείνοντας τα συμπεράσματά τους, οι ερευνητές βρήκαν ότι όχι μόνο η χαμηλή τιμή του BRS είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης αιφνιδίου θανάτου μετά από έμφραγμα, αλλά και ότι το ίδιο συμβαίνει και όταν η ανάλυση γίνεται πριν το έμφραγμα, ενώ το πλείστο των ζώων έχουν παθολογική μείωση του δείκτη του αντανάκλαστικού του τασεουποδοχέα (BRS) μετά την επούλωση του εμφράγματος, ενδεικτικό στοιχείο μιας μεταβολής της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος προς την κατεύθυνση της επικράτησης του συμπαθητικού ή μείωσης του παρασυμπαθητικού ή και των δύο.<sup>161</sup>

Η ανάλυση των μεταβολών των τροποποιητικών δράσεων του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού στην λειτουργία του φλεβοκόμβου, σε συνθήκες πειραματικής ισχαιμίας από βραχείες περίοδοι απόφραξης περιφερικού κλάδου στεφανιαίας αρτηρίας σε σκυλιά, επιχειρήθηκε με την εκτίμηση των μεταβολών του φάσματος, κατά την ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο των συχνοτήτων. Η περίοδος της ισχαιμίας χαρακτηρίστηκε από μια σημαντική αύξηση του LF κύματος (σε απόλυτες μονάδες), και αντίθετα από μια σημαντική μείωση του HF κύματος, μεταβολές που είναι συμβατές με αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού και ελάττωση των δράσεων του παρασυμπαθητικού στην καρδιά. Το φαινόμενο αυτό σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η αρτηριακή πίεση δεν μεταβλήθηκε σημαντικά, υπαινίσσεται την ενεργοποίηση κάποιου αντανάκλαστικού με προέλευση την καρδιά.<sup>162</sup>

Σε ένα άλλο πειραματικό μοντέλο αιφνιδίου θανάτου, ο Hull και συν. εξέτασαν την προγνωστική αξία διαφόρων παραμέτρων της ΜΚΣ, πριν και μετά από

πειραματικό έμφραγμα μυοκαρδίου, σε σχέση με τον ουδό εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής κατά την πρόκληση ισχαιμίας στη δοκιμασία κόπωσης. Η ελάττωση της ΜΚΣ μπορούσε να προβλέψει με μεγάλη ακρίβεια τα πειραματόζωα με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, που ήταν σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση αιφνιδίου θανάτου.<sup>163</sup>

## Μηχανισμοί

Ο μηχανισμός με τον οποίο η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) παροδικά ελαττώνεται μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αλλά και η προγνωστική αξία αυτής της μεταβολής στην ανταπόκριση της καρδιάς στα νευρογενή ερεθίσματα μετά από ΕΜ, είναι πιθανόν να περιλαμβάνουν μεταβολές της νευρικής δραστηριότητας στο επίπεδο των καρδιακών νευρών.

Η μία υπόθεση περιλαμβάνει ένα καρδιο-καρδιακό συμπαθο-συμπαθητικό<sup>156</sup> και συμπαθο-παρασυμπαθητικό αντανακλαστικό<sup>164</sup>, και προτείνει ότι οι αλλαγές της γεωμετρίας της πάλλουσας καρδιάς λόγω της ύπαρξης νεκρωτικού και μη συστέλλομένου ιστού, πιθανόν να αυξάνει μη φυσιολογικά τις εκφορτίσεις των συμπαθητικών απαγωγών νευρικών οδών στην καρδιά λόγω της μηχανικού ελκυσμού των προσαγωγών τελικών αισθητήριων νευρικών απολήξεων. Αυτή η συμπαθητική ενεργοποίηση με τη σειρά της επηρεάζει την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και τη δράση του στο φλεβόκομβο.

Μια άλλη υπόθεση, που εφαρμόζεται ειδικά σε καταστάσεις πολύ χαμηλής μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας είναι αυτή που αφορά μια πιθανή ελαττωμένη ανταπόκριση των βηματοδοτικών κυττάρων του φλεβόκομβου σε νευρογενή τροποποίηση μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος.<sup>145</sup>

Η φασματική ανάλυση της ΜΚΣ σε επιζώντες ασθενείς μετά από οξύ ΕΜ αποκαλύπτει μία ελάττωση τόσο στην ολική όσο και στα επιμέρους τμήματα των συστατικών του φάσματος. Όταν η ισχύς των επιμέρους συστατικών της μεταβλητότητας (LF και HF) εκφράζεται σε νορμαλοποιημένες μονάδες (normalized units), μία αύξηση του LF και μια μείωση του HF παρατηρείται σε ελεγχόμενες καταγραφές ηρεμίας, η οποία πιθανόν να υποδηλώνει μία μετατόπιση της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος προς την κατεύθυνση της επικράτησης του συμπαθητικού και της απόσυρσης του παρασυμπαθητικού τόνου. Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν και αν μελετήσει κανείς τις μεταβολές αυτές στο επίπεδο του λόγου LF/HF. Η παρουσία μιας τέτοιας μετατόπισης στην νευρογενή ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας, αντανακλάται επίσης και στο γεγονός ότι, μετά από ΟΕΜ, μειώνεται έως καταργείται η φυσιολογική διαφοροποίηση του μέσου όρου μεταξύ ημερήσιων και νυκτερινών τιμών των RR διαστημάτων, καθώς και των σχετικών τιμών της ισχύος του LF και του HF συστατικού της ΜΚΣ, μεταβολή η οποία επιμένει για ημέρες έως και εβδομάδες μετά το οξύ συμβάν. Αυτές οι μεταβολές πιθανόν να αντιπροσωπεύουν, είτε μια ελάττωση της ικανότητας ανταπόκρισης του οργάνου-στόχου στα νευρικά τροποποιητικά ερεθίσματα, είτε αναπαριστούν μια επίπτωση κορεσμού επάνω στο φλεβόκομβο, από μία εμμένουσα αυξημένη συμπαθητική εκφόρτιση.<sup>165</sup>

## **5. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ**

### ***5.1. Εισαγωγή***

Η αυξημένη γλυκολυτική οδός φαίνεται να συνεισφέρει αρκετά οφέλη στην ισχαιμική καρδιά, περιλαμβάνοντας τη σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών, την αναστολή της ισχαιμικής σύσπασης (contracture), την ελάττωση των αρρυθμιών και τη βελτίωση της λειτουργικότητας κατά την ανάνηψη από την ισχαιμία. Ενώ στη μέτρια ελάττωση της στεφανιαίας ροής, τα οφέλη της γλυκόλυσης θεωρούνται

αναμφίβολα, στις καταστάσεις εκείνες που υπάρχει πολύ χαμηλή στεφανιαία ροή ή απουσία ροής ή όταν τα υποστρώματα της γλυκόλυσης βρίσκονται σε περίσσεια (σαν αποτέλεσμα υψηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης με ή χωρίς ινσουλίνη που φορτώνουν το κύτταρο με επιβλαβείς μεταβολίτες), τα οφέλη αυτά αμφισβητούνται.

Η ιδανική ισορροπία ανάμεσα στο βαθμό της παραγωγής του ATP και το βαθμό της συσσώρευσης των μεταβολιτών (προσδιοριζόμενη από την ταχύτητα της γλυκολυτικής οδού και την επάρκεια της κάθαρσης των μεταβολιτών) (coronary washout) μπορεί να εξασφαλίσει την ιδανική προστασία κατά την ισχαιμία και την αποκατάσταση.

Η αυξημένη προσφορά γλυκόζης είναι ωφέλιμη για το ισχαιμικό μυοκάρδιο, καθώς η αναερόβια γλυκόλυση είναι σ' αυτές τις περιπτώσεις η μοναδική διαθέσιμη πηγή ενέργειας. Η «υπόθεση της γλυκόζης»<sup>166</sup> υποδηλώνει ότι τα οφέλη από την αυξημένη παροχή γλυκόζης περιλαμβάνουν:

- Αυξημένη παραγωγή ενέργειας
- Ελαττωμένη απώλεια ιόντων K και σχετιζόμενων αρρυθμιών
- Αναστολή των μεταβολών του διαμεμβρανικού δυναμικού ενεργείας
- Μεταβολή του εξωκυττάριου όγκου και
- Ελάττωση των κυκλοφορόντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, οι μεταβολίτες των οποίων μπορεί να είναι τοξικοί για την ισχαιμική καρδιά

Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε μειωμένη επίπτωση αρρυθμιών, ελάττωση της ισχαιμικής σύσπασης και βελτίωση της μετ-ισχαιμικής λειτουργικότητας.

## 5.2. Καύσιμα για την καρδιά

Ποιοτικά αλλά και ποσοτικά, η παροχή υποστρωμάτων στην καρδιά προσδιορίζεται από την διαιτητική κατάσταση, αλλά και από τη φυσική δραστηριότητα του σώματος.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, η καρδιά εναλλάσσει σαν μείζονες πηγές καυσίμων, κατεξοχήν τους υδατάνθρακες μετά τη σίτιση, και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) στην κατάσταση νηστείας, υπόθεση που πρωτοδιατυπώθηκε από τον Bing, τη δεκαετία του 50.<sup>167</sup> Στην κατάσταση της νηστείας τα επίπεδα των λιπαρών οξέων είναι υψηλά στο αίμα, προσλαμβάνονται από το μυοκάρδιο και αποτελούν το κύριο καύσιμο του οξειδωτικού μεταβολισμού (60%-70%). Όταν τα λιπαρά οξέα οξειδώνονται, η οξείδωση της γλυκόζης αναστέλλεται, και η προσλαμβανόμενη γλυκόζη με αυξανόμενους ρυθμούς μετατρέπεται σε γλυκογόνο. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό σαν «επαγόμενη από την οξείδωση των λιπαρών οξέων εξοικονόμηση γλυκόζης».<sup>168</sup> Είναι μάλιστα γνωστό ότι τα λιπαρά οξέα αναστέλλουν την οξείδωση της γλυκόζης περισσότερο από την γλυκόλυση, και τη γλυκόλυση περισσότερο από την πρόσληψη της γλυκόζης από το κύτταρο.

Αντιστρόφως, μετά από γεύμα, όταν τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης στο αίμα είναι υψηλά, τα επίπεδα των λιπαρών οξέων της κυκλοφορίας είναι χαμηλά. Το αποτέλεσμα είναι ότι η πρόσληψη των λιπαρών οξέων από την καρδιά ελαττώνεται, η αναστολή της γλυκόλυσης από τα λιπαρά οξέα αποσύρεται, και η οξείδωση της γλυκόζης αυξάνεται. Πάντως, ακόμα και στην περίπτωση αυτή (μετά από γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες), ο βαθμός της οξείδωσης της γλυκόζης, όταν μετράται άμεσα στο εργαστήριο, δεν αντιπροσωπεύει παρά μόνο το 25%-50% της συνολικά προσλαμβανόμενης γλυκόζης. Πιθανόν το υπόλοιπο τμήμα της προσλαμβανόμενης γλυκόζης (50%-75%) υφίσταται καθυστερημένη οξείδωση μετά

από την αρχική του μετατροπή σε αποθήκες γλυκογόνου. Η ευρεία διακύμανση των σχετικών ρόλων της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων σαν μείζονες πηγές καυσίμων μεταξύ νηστείας και σίτισης, αποτελεί τη βάση του «κύκλου γλυκόζης - λιπαρών οξέων» που πρωτο-περιγράφηκε από τον Randle.<sup>169</sup>

Άλλα καύσιμα είναι το γαλακτικό και τα κετοσώματα, η πρόσληψη και η χρησιμοποίηση των οποίων από την καρδιά, εξαρτάται κυρίως από τις συγκεντρώσεις τους στο αίμα. Έτσι, το γαλακτικό μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στην προσφορά υποστρώματος στον κύκλο του κιτρικού οξέως, ειδικά μετά την άσκηση (30%). Τα κετοσώματα παράγονται από τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στο ήπαρ, κυρίως μετά από έντονη νηστεία και στη διαβητική κετοξέωση.

Στην ισχαιμία, η προσφορά αίματος και οξυγόνου μειώνεται. Η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα συναγωνίζονται για τα υπολειπόμενα διαθέσιμα ποσά οξυγόνου. Αν και η πρόσληψη της γλυκόζης και η γλυκόλυση διεγείρονται, το ένζυμο πυροσταφυλική αφυδρογονάση αναστέλλεται, έτσι ώστε τελικά μικρά ποσά προσλαμβανόμενης γλυκόζης και υποστρωμάτων της γλυκόλυσης εισέρχονται στον κύκλο του κιτρικού οξέως για οξείδωση. Το φαινόμενο αυτό που πρωτοδιατυπώθηκε από τον Lopaschuk, περιγράφεται ως «αποσύζευξη της γλυκόλυσης από την οξείδωση στα μιτοχόνδρια».<sup>170</sup>

### 5.3. Μεταβολισμός της γλυκόζης

#### 5.3.1. Πρόσληψη της γλυκόζης

Ο κύριος παράγοντας που καθορίζει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, είναι ο βαθμός της πρόσληψης της από το κύτταρο, πραγματοποιείται δε με ενισχυμένη διάχυση διαμέσου ειδικών μεταφορέων. Ο βαθμός της πρόσληψης προσδιορίζεται από:

- Την κλίση συγκέντρωσης εκατέρωθεν της μεμβράνης
- τον αριθμό των διόδων που είναι διαθέσιμοι στη μεμβράνη, και
- τη συγγένεια με τους μεταφορείς

Από τη στιγμή που η γλυκόζη εισέρχεται στο κύτταρο, φωσφορυλιώνεται ταχύτατα. Με τον τρόπο αυτό, εμποδίζεται αφενός η έξοδος από το κύτταρο, αφετέρου δε εξασφαλίζεται μια σταθερή κλίση συγκέντρωσης εκατέρωθεν της μεμβράνης για τη γλυκόζη.

Πάνω από 6 ισομορφές μεταφορέων που αναφέρονται ως GLUT, έχουν περιγραφεί, η κατανομή των οποίων προσδιορίζεται από τις απαιτήσεις σε γλυκόζη των διαφόρων ιστών.<sup>171</sup> Ο μεταφορέας GLUT 1, ο οποίος κατεξοχήν απαντάται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, βρίσκεται επίσης στα μυοκύτταρα, τόσο στην σαρκεληματική μεμβράνη, όσο και στην ενδοκυτταρική μεμβράνη των διαφόρων οργανιδίων. Ο ευαίσθητος στην ινσουλίνη μεταφορέας που ονομάζεται GLUT 4, κατανέμεται επίσης μεταξύ των οργανιδίων στο κυτοσόλιο και την κυτταροπλασματική μεμβράνη. Η ινσουλίνη οξέως διεγείρει τη μεταφορά της γλυκόζης στους μυς και το λιπώδη ιστό επιστρατεύοντας πάνω από το 40% των κυταροπλασματικών μεταφορέων GLUT 4, προς την κυταροπλασματική μεμβράνη, σε σύγκριση με το φυσιολογικό επίπεδο που είναι μόλις 1%. Κατ' αυτό το τρόπο η πρόσληψη της γλυκόζης μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 10 έως 40 φορές περισσότερο. Ο GLUT 1 έχει πολύ χαμηλότερη συγγένεια αλλά υψηλότερη μεταφορική ικανότητα γλυκόζης, ενώ ο GLUT 4 έχει μικρότερη



ικανότητα αλλά υψηλότερη συγγένεια για τη γλυκόζη. Πάντως, ο σχετικός αριθμός των μεταφορέων υποδηλώνει ότι ο GLUT 4 είναι ο κύριος υπεύθυνος, εξαρτώμενος από την ινσουλίνη, μεταφορέας γλυκόζης για το κύτταρο, και μακράν ο πιο αποτελεσματικός.

Η ινσουλίνη είναι η μείζονος σημασίας ρυθμιστική ορμόνη του μεταβολισμού των υδατανθράκων στην καρδιά. Η ινσουλίνη προάγει την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο και διεγείρει τη γλυκόλυση, προάγει τη σύνθεση του γλυκογόνου, των λιπαρών οξέων και πρωτεϊνών, και αναστέλλει τη χρησιμοποίηση του γλυκογόνου και τη λιπόλυση.<sup>172</sup>

Ο βαθμός της πρόσληψης της γλυκόζης προσδιορίζεται επίσης και εξαρτάται, από τις μεταβολικές απαιτήσεις του κυττάρου, τη διαιτητική κατάσταση, την επάρκεια σε οξυγόνο, ορμόνες άλλες εκτός της ινσουλίνης (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, θυρεοειδικές ορμόνες και ακετυλοχολίνη) και από τη σχετική διαθεσιμότητα των καταβολικών υποστρωμάτων. Η πρόσληψη της γλυκόζης αυξάνεται με την ελάττωση των αποθεμάτων του γλυκογόνου, το αυξημένο καρδιακό έργο και την άσκηση, σε απευθείας συνάρτηση με τις αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις. Στενή συσχέτιση μεταξύ του μυοκαρδιακού έργου, της στεφανιαίας ροής και της οξείδωσης των μυοκαρδιακών υποστρωμάτων υφίσταται. Η αύξηση του μυοκαρδιακού έργου αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης, μέσω επιστράτευσης μεταφορέων γλυκόζης στην κυτταροπλασματική μεμβράνη.

Η ορμονική ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης περιλαμβάνει επίσης και παρακρινή ρύθμιση από τη βραδυκινίνη ή τις κυτοκίνες όπως τον TNF-α. Η επινεφρίνη αυξάνει την αποδόμηση του γλυκογόνου και επιταχύνει την πρόσληψη και την οξείδωση της γλυκόζης, ενώ αυξάνει το μυοκαρδιακό έργο μέσω της θετικής ινότροπης δράσης της. Η ενδοκυτάρια δράση της μερικώς διαμεσολαβείται από το cAMP, και από την cAMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση, και κατά ένα μέρος από την αύξηση των ενδοκυττάρων ρευμάτων  $Ca^{++}$ . Η ακετυλοχολίνη πιθανώς ελαττώνει την χρησιμοποίηση της γλυκόζης μέσω αύξησης των επιπέδων του cGMP.

Πειραματικά δεδομένα σε γενετικώς τροποποιημένα ποντίκια έχουν δείξει ότι η αυξημένη έκφραση των GLUT 1 υποδοχέων αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης και την αποθήκευση γλυκογόνου, υποδηλώνοντας ότι η μεταφορά της γλυκόζης εντός του κυττάρου, είναι το καθοριστικό στάδιο-ρυθμιστής της χρησιμοποίησης της γλυκόζης. Δεδομένα που συνηγορούν υπέρ αυτού είναι: α) Οι περισσότεροι από τους παράγοντες που αυξάνουν τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης ενεργούν διαμέσου επιστράτευσης και μετανάστευσης των υποδοχέων από το κυτταρόπλασμα προς τη μεμβράνη, μεταξύ αυτών και η αύξηση του cAMP που ακολουθεί την αδρενεργική διέγερση, η υποξία και πιθανόν η ισχαιμία β) η αδενosίνη που είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της χρησιμοποίησης της γλυκόζης φαίνεται να διεγείρει την εξαρτώμενη από την ινσουλίνη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, χωρίς οποιαδήποτε μετρήσιμη μεταβολή στην πυκνότητα των κυταροπλασματικών GLUT 4 μεταφορέων, πιθανόν μέσω μιας ρύθμισης προς τα πάνω των μεταφορέων με τον σωστό προσανατολισμό τους διαμέσου της μεμβράνης. Ανάλογες μεταβολές στον προσανατολισμό των GLUT 4 μεταφορέων, πιθανόν να είναι σημαντικές στην διαχείριση της μεταφοράς της γλυκόζης στη φάση της ισχαιμίας.<sup>173</sup>

Στην απομονωμένη καρδιά, η πλειονότητα της προσλαμβανόμενης γλυκόζης οξειδώνεται, αν και κάποιο μέρος χρησιμοποιείται για τη σύνθεση γλυκογόνου (περίπου 5%-10%) ή γαλακτικού οξέως, αναλόγως της επάρκειας σε οξυγόνο. Σε παρουσία και άλλων υποστρωμάτων και ινσουλίνης, το ποσοστό σχηματισμού γλυκογόνου μπορεί να αυξάνει. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα συναγωνίζονται τη γλυκόζη σαν το υπόστρωμα εκλογής, και περιορίζουν την χρησιμοποίηση της όταν

βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. In vivo, όταν τα ΕΛΟ του αίματος είναι αυξημένα, τα διαθέσιμα ποσά γλυκόζης κατευθύνονται στο ήπαρ για αποθήκευση σαν γλυκογόνο.

### 5.3.2. Χρησιμοποίηση της γλυκόζης εντός του κυττάρου

Η χρησιμοποίηση της γλυκόζης εντός του κυττάρου περιλαμβάνει διάφορες μείζονες οδούς όπως είναι :

- η γλυκόλυση,
- η σύνθεση και αποδόμηση του γλυκογόνου,
- ο κύκλος του κιτρικού οξέως και
- η οξειδωτική φωσφορυλίωση.

### 5.3.3. Η γλυκολυτική οδός

Γλυκόλυση ορίζεται ως το σύνολο των αντιδράσεων μετατροπής του γλυκοζο-6-φωσφορικού (G6P) σε πυροσταφυλικό. Το G-6P είναι το κοινό μόριο εισόδου στη γλυκολυτική οδό τόσο για τη γλυκόζη όσο και για το γλυκογόνο. Η γλυκόζη μετά την είσοδο της στο κύτταρο φωσφορυλιώνεται από την εξοκινάση (HK) με υδρόλυση ενός μορίου ATP, διαδικασία η οποία είναι μη αναστρέψιμη. Ένα επιπρόσθετο ATP καταναλώνεται στη συνέχεια, αλλά συνολικά 4 ATP παράγονται αν η γλυκόλυση φτάσει μέχρι το πυροσταφυλικό, σε συνδυασμό με 2 NADH+H<sup>+</sup>. Έτσι, το τελικό καθαρό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή 2 μορίων ATP. Το τελικό αποτέλεσμα της γλυκόλυσης είναι το πυροσταφυλικό, το οποίο στη συνέχεια μπορεί να ακολουθήσει διάφορες μεταβολικές οδούς που καθορίζουν και το συνολικό ποσό της ενέργειας με τη μορφή του ATP που σχηματίζεται από τη διάσπαση ενός μορίου γλυκόζης. Η αναερόβια γλυκόλυση υποδηλώνει ότι το πυροσταφυλικό κάτω από ορισμένες μεταβολικές συνθήκες (αναερόβιες) τελικά μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ.

### Επίπεδα ρύθμισης της γλυκόλυσης

Η χρησιμοποίηση της γλυκόζης ρυθμίζεται σε διάφορα σημεία κατά μήκος της γλυκολυτικής οδού, καθώς επίσης από παράγοντες που καθορίζουν τη μεταφορά της εντός του κυττάρου και τη γλυκογονόλυση.<sup>174</sup> Πάντως, η σημασία της ρύθμισης σε κάθε ένα από τα επιμέρους σημεία παραμένει αμφιλεγόμενη. Σε καταστάσεις που υπάρχει επαρκής διαθεσιμότητα σε υποστρώματα, ο έλεγχος της γλυκόλυσης εξασκείται κατά κύριο λόγο στο επίπεδο της μεταφοράς της γλυκόζης εντός του κυττάρου και στο επίπεδο της εξοκινάσης (58%), και μόνο το 25% της ρύθμισης διαμεσολαβείται στο επίπεδο κάτω από αυτό της φωσφο-γλυκοζοϊσομεράσης. Οι αναλογίες αυτές πιθανόν να διαφέρουν επί παρουσίας ισουλίνης και άλλων υποστρωμάτων, όπως επίσης και επί ισχαιμίας. Η ρύθμιση της γλυκόλυσης σε καταστάσεις ισχαιμίας χαμηλής ροής (low flow ischemia), είτε αποδίδεται σε μειωμένη προσφορά υποστρωμάτων, είτε οφειλόμενη σε ενζυμική αναστολή, είναι αμφιλεγόμενη. Η θεμελιώδης αρχή είναι ότι η ρύθμιση της γλυκόλυσης συμβαίνει σε πολλαπλά επίπεδα, έτσι η σημασία των κλασικών σημείων της ρύθμισης, ειδικά της φωσφο-φρουκτοκινάσης (PFK) και του GAPDH, φαίνεται να είναι λιγότερο

σημαντική. Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν, τα ακόλουθα βήματα μπορεί να θεωρηθούν ως οι κύριες θέσεις της γλυκολυτικής ρύθμισης:

## 1. Εξοκινάση

Η εξοκινάση είναι το ένζυμο που καταλύει τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης στη C<sub>6</sub> θέση και τη μετατροπή της σε γλυκόζη-6-φωσφορικό. Η βιολογική σημασία της άμεσης φωσφορυλίωσης της γλυκόζης γίνεται φανερή από το ότι η φωσφορυλιωμένη γλυκόζη πολύ δύσκολα διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη και έτσι η γλυκόζη παγιδεύεται εντός του κυττάρου.

Η δραστηριότητα του ενζύμου ενισχύεται από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης εντός του κυτταροπλάσματος, και αναστέλλεται παλίνδρομα από τα αυξημένα επίπεδα G-6P. Καθώς τα εξωκυτάρια επίπεδα της γλυκόζης αυξάνονται, τα ενδοκυτάρια επίπεδα του G-6P αυξάνονται μέχρι ενός ορίου, οπότε φτάνουν σε ένα πλατό, λόγω του κορεσμού της εξοκινάσης σε μόρια γλυκόζης, και με αυτό το τρόπο κάθε επιπλέον αύξηση της γλυκολυτικής οδού αναστέλλεται. Εάν η G-6P αθροίζεται, σχηματίζεται γλυκογόνο, αντιστρόφως η διάσπαση του γλυκογόνου είναι πηγή αυξημένων επιπέδων G-6P.

Συμπερασματικά, τα επίπεδα του G-6P και η δραστηριότητα της εξοκινάσης, είναι μείζονες ρυθμιστές της χρησιμοποίησης της γλυκόζης στους μυς, όταν η παρουσία φυσιολογικών συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης είναι παρούσες, δηλαδή όταν υπάρχει φυσιολογική προσφορά υποστρωμάτων για οξείδωση.

## 2. Φωσφοφρουκτοκινάση

Η φωσφοφρουκτοκινάση (PFK-1) είναι ένα τετραμερές ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή του φρουκτόζη-6-φωσφορικού σε φρουκτόζη-1,6-διφωσφορικό με την κατανάλωση ενός μορίου ATP. Η PFK-1 αναστέλλεται από την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων ATP, μία δράση η οποία ενισχύεται από το κιτρικό οξύ, και αναστρέφεται από το AMP. Η αντίδραση η οποία καταλύεται από αυτό το ένζυμο είναι πρακτικά μη αντιστρεπτή λόγω της υδρόλυσης του ATP, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι αποτελεί ένα σημαντικό στάδιο στον έλεγχο της γλυκόλυσης. Ο βαθμός της αποδόμησης της γλυκόζης λοιπόν σηματοδοτείται από τις ανάγκες σε ATP όπως προσδιορίζεται από το λόγο ATP/AMP. Η αντίδραση η οποία καταλύεται από την αδενυλική κινάση ( $ATP + AMP \leftrightarrow ADP$ ) μεγεθύνει το σήμα. Αν τα επίπεδα του ATP πέσουν κατά 15%, τα επίπεδα του ADP αυξάνουν κατά 2 φορές, ενώ τα επίπεδα του AMP αυξάνουν τουλάχιστον κατά 5 φορές. Έτσι μια σχετικά μικρή μείωση των επιπέδων του ATP διεγείρει την γλυκόλυση σε μεγάλο βαθμό.

Η PFK-1 επίσης, αναστέλλεται σε σημαντικό βαθμό από μια αύξηση των ενδοκυττάρων πρωτονίων  $[H^+]$ , ένας μηχανισμός που πιθανώς προλαμβάνει την υπέρμετρη συνάθροιση γαλακτικού οξέως και  $[H^+]$ . Πάντως η φρουκτόζη-2,6-διφωσφορική (Fru-2,6-2P) πιθανόν να αποτελεί τον πιο δυναμικό διεγέρτη του PFK-1 στον άνθρωπο, μέσω ενός μηχανισμού θετικής ανατροφοδότησης (feed forward). Έτσι, σε όλες τις καταστάσεις που η γλυκόλυση αυξάνεται, παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων του Fru-2,6-2P. Σε παρουσία φυσιολογικών συγκεντρώσεων υποστρωμάτων και παραγόντων, η PFK-1 είναι πρακτικά ανενεργή, εκτός αν φυσιολογικές, μικρομοριακές συγκεντρώσεις Fru-2,6-2P αναστέλλουν την αναστολή του ATP.

Η συγκέντρωση του Fru-2,6-2P εξαρτάται από τη δραστηριότητα του διλιειτουργικού ενζύμου PFK-2/FBPase-2 που ελέγχει τόσο τη σύνθεση όσο και την

αποδόμηση του. Η καρδιακή PFK-2 είναι κατά βάση ο στόχος *in vitro*, πολλών πρωτεϊνικών κινασών περιλαμβανομένης της ενεργοποιούμενης από το AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) και διαφόρων διεγερόμενων από την ινσουλίνη πρωτεϊνικών κινασών, όπως τη MAPKAPK-1 και τη πρωτεϊνική κινάση B (PKB/Akt). Κατ' αυτόν τον τρόπο η καρδιακή PFK-2 φαίνεται να αποτελεί ένα ρυθμιστικό ένζυμο κλειδί στη διέγερση της καρδιακής γλυκόλυσης στην ισχαιμία, αλλά και στην οφειλόμενη στην ινσουλίνη.<sup>175</sup>

Στην ισχαιμία, η ρύθμιση της γλυκόλυσης θεωρείται ότι συμβαίνει κυρίως το επίπεδο του GAPDH. Πάντως, αν τα γλυκολυτικά υποστρώματα του κυτοσολίου είναι σε περίσσεια, π.χ. με την προσθήκη ινσουλίνης, τα επίπεδα του G-6P και F-6P αυξάνουν σημαντικά, υποδηλώνοντας ότι κάτω από τις συγκεκριμένες συνθήκες, η PFK-1 μάλλον αναστέλλεται (από ένα χαμηλό pH), και έτσι αυτό το βήμα γίνεται πιο σημαντικό στη συνολική ρύθμιση του βαθμού της γλυκολυτικής ροής.

### 3. Γλυκεραλδεΐδη-3-φωσφορική-δεϋδρογενάση (GAPDH)

Η GAPDH αναστέλλεται από τη συσσώρευση NADH και γαλακτικού οξέως, και πιστεύεται ότι αποτελεί το μείζον ρυθμιστικό βήμα της γλυκόλυσης στην ισχαιμία. Το προϊόν της αντίδρασης 1,3-2P-γλυκερικό είναι επίσης ένας δυνητικός αναστολέας του ενζύμου. Τα προϊόντα αποδομής του ATP (ADP, AMP και Pi) μπορούν να διεγείρουν το ένζυμο. Η GAPDH θεωρείται σαν το ένζυμο κλειδί που εμπλέκεται στη ρύθμιση της γλυκόλυσης στην ισχαιμία.<sup>176</sup> Πάντως, στην υποξία, όταν η γλυκόλυση διεγείρεται, τα επίπεδα του NADH αυξάνουν σημαντικά, γεγονός το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα επί ισχαιμίας.

### 4. Πυροσταφυλική κινάση

Το ένζυμο αναστέλλεται από το ATP και διεγείρεται από το F-1,6-2P, χωρίς όμως η σημασία της ρύθμισης αυτής να θεωρείται σημαντική.

Το πυροσταφυλικό οξύ είναι το τελικό αποτέλεσμα της γλυκόλυσης. Από αυτό το σημείο ένας αριθμός από επιλογές αναφορικά με τη μεταβολική τύχη του μορίου υπάρχουν που εξαρτώνται από την ενεργειακή κατάσταση του κυττάρου. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε ακετυλο-συνένζυμο Α από τη δεϋδρογενάση του πυροσταφυλικού (PDH), ένα μη αναστρέψιμο στάδιο της οξειδωτικής της γλυκόζης. Αυτό το ένζυμο ρυθμίζεται στενά από τα επίπεδα των υποστρωμάτων και των προϊόντων της αντίδρασης, και η δραστηριότητα του μπορεί να τροποποιηθεί από πολλούς άλλους παράγοντες, μεταξύ των οποίων και η οξείδωση των λιπαρών οξέων, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό. Αυτό το στάδιο προσδιορίζει αν το πυροσταφυλικό της γλυκόλυσης θα μετατραπεί τελικά σε ακετυλο-συνένζυμο Α ή σε γαλακτικό οξύ, και έτσι αν τελικά η ενέργεια από τη γλυκόζη θα εξαχθεί πλήρως. Το ακετυλο-συνένζυμο Α στη συνέχεια εισέρχεται στο κύκλο του κιτρικού οξέως όπου αντιδρά με το οξαλοξικό για να σχηματίσει κιτρικό οξύ ή χρησιμοποιείται για να αυξήσει την αλυσίδα των λιπαρών οξέων.

Κάτω από αναερόβιες συνθήκες ή σε καταστάσεις υπέρμετρης άσκησης, ο κύκλος του κιτρικού οξέως αναστέλλεται από τη συσσώρευση του NADH προερχόμενο από την αναστολή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Το πυροσταφυλικό στη συνέχεια μετατρέπεται σε γαλακτικό με τη δράση της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), με σκοπό τελικά τον επανασχηματισμό NAD<sup>+</sup> και συνέχιση της γλυκόλυσης. Το γαλακτικό είναι το τελικό σημείο της διαδικασίας αυτής, όπου η μοναδική του τύχη

μπορεί να είναι είτε η επαναμετατροπή του σε πυροσταφυλικό, είτε η έξοδος του από το κύτταρο (μαζί με ένα  $H^+$ ). Όταν υπάρχει επάρκεια σε οξυγόνο, το γαλακτικό μπορεί να οξειδωθεί σε πυροσταφυλικό και το NADH αναγεννάται. Το NADH μπορεί στη συνέχεια να μεταφερθεί εντός των μιτοχονδρίων και χρησιμοποιείται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση. Αν η γλυκόλυση συνεχίζεται απουσία οξυγόνου, πρωτόνια [ $H^+$ ] συσσωρεύονται μαζί με γαλακτικό οξύ. Πλείστα από τα δηλητηριώδη αποτελέσματα που συνοδεύουν την αυξημένη γλυκόλυση επί ισχαιμίας οφείλονται σε αυτά τα προϊόντα.

Το πυροσταφυλικό είναι επίσης το κύριο αναπληρωτικό υπόστρωμα το οποίο παρέχει κετογλουταρικό και οξαλοξικό στον κύκλο του κιτρικού οξέως. Το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε οξαλοξικό στα μιτοχόνδρια από την πυροσταφυλική καρβοξυλάση. Άλλοι αναπληρωτικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη μετατροπή του φωσφοενολοπυροσταφυλικού σε οξαλοξικό στο κυτοσόλιο από την πυροσταφυλική καρβοξυλάση με τη συμμετοχή της αλανίνης. Η αλανίνη είναι ένα μείζον παράγωγο της γλυκόλυσης και συσσωρεύεται κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Η αλανίνη επίσης μπορεί να συνεισφέρει στην σύνθεση αμινοξέων από γλυκόζη. Ο σχηματισμός αλανίνης από πυροσταφυλικό, με την ακόλουθη τρανσαμίνωση του γλουταμικού σε α-κετογλουταρικό, αναπληρώνει το τελευταίο, σε ένα σημαντικό μηχανισμό αναπλήρωσης.<sup>174</sup>

#### 5.4. Ελεύθερα λιπαρά οξέα

Είναι από παλιά γνωστό ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αποτελούν το κύριο καύσιμο για τη καρδιά κάτω από φυσιολογικές συνθήκες προσφοράς οξυγόνου, παρέχοντας περίπου του 60% του συνολικού ATP το οποίο συντίθεται.

Τα λιπαρά οξέα που κυκλοφορούν στο αίμα διέρχονται το σαρκείλημα και εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα όπου μετατρέπονται σε μακράς αλύσου ακυλο-συνένζυμοΑ εστέρες. Η μιτοχονδριακή μεμβράνη δεν είναι διαπερατή σε αυτά τα μόρια, τα οποία χρειάζονται ένα σύστημα μετασχηματισμού και διαδοχικής μεταφοράς από το κυτοσόλιο στο μιτοχόνδριο. Αυτό απαιτεί έναν φορέα, την καρνιτίνη και σχηματισμό ακυλκαρνιτίνης {καρνιτίνη παλμιτουλτρανσφεράση I(CPT I)} - μεταφορά εντός του μιτοχονδρίου και μετατροπή της ακυλκαρνιτίνης ξανά σε ακυλο-συνένζυμοΑ {καρνιτίνη παλμιτουλτρανσφεράση II(CPT II)} (κύκλος της καρνιτίνης). Εντός των μιτοχονδρίων, τα μακράς αλύσου λιπαρά οξέα υφίστανται β-οξείδωση. Αυτή η οξειδωτική διαδικασία παράγει διαδοχικά μόρια ακετυλο-συνένζυμοΑ τα οποία τελικά οξειδώνονται στον κύκλο του κιτρικού οξέως (κύκλος του Krebs) για να παράγουν αναγωγικά ισοδύναμα τα οποία στη συνέχεια θα παράγουν ενέργεια με τη μορφή του ATP.

Όπως αρχικά προτάθηκε, με τον όρο «κύκλος γλυκόζης-λιπαρών οξέων», μια αυξημένη διαθεσιμότητα για καύσιμα-λιπαρά οξέα, όπως συμβαίνει στη νηστεία, δίαιτα πλούσια σε λίπος ή το διαβήτη, οδηγεί σε μια ελάττωση της χρησιμοποίησης των υδατανθράκων και επιδείνωση της δράσης της ινσουλίνης. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει αυτό περιλαμβάνουν την αναστολή του μεταβολισμού των υδατανθράκων τουλάχιστον σε τρεις θέσεις-κλειδιά : στο επίπεδο της εισόδου της γλυκόζης εντός του κυττάρου, στο επίπεδο της εξοκίνησης/PFK και κυρίως στο επίπεδο του PDH. Υπάρχουν επίσης σημαντικές ενδείξεις ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ λιπαρών οξέων και υδατανθράκων δεν είναι αποκλειστικά μιας κατευθύνσεως, δηλαδή κάτω από κατάλληλες συνθήκες τα σάκχαρα μπορεί να μειώσουν την διαθεσιμότητα των λιπαρών οξέων σαν καύσιμα. Το σύστημα

καρνιτίνης- παλμιτοϋλτρανσφεράσης που απαιτείται για την μεταφορά ενεργοποιημένων λιπαρών οξέων εντός των μιτοχονδρίων αποτελεί μια μείζονος σημασίας ρυθμιστική θέση που καθορίζει την χρησιμοποίηση των διαφόρων καυσίμων από τη καρδιά, με αναστολή από το μαλόνυλο-συνένζυμο Α.<sup>177</sup>

Τριγλυκερίδια σχηματίζονται από ακυλο-CoA και αGP και μπορεί να συντεθούν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Για κάθε mol που παράγεται, 3 mol H<sup>+</sup> σχηματίζονται τα οποία αυξάνουν το συνολικό φορτίο πρωτονίων κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Τα ενδογενή λιπίδια της καρδιάς δεν χρησιμοποιούνται σε φυσιολογικές συνθήκες σαν πηγή ενέργειας, δεδομένης της επαρκούς προσφοράς υποστρωμάτων εξωγενώς, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ειδικές περιστάσεις, π.χ. σε απομονωμένη καρδιά με περιορισμένη εξωγενή προσφορά υποστρώματος για οξείδωση.

Τα λιπαρά οξέα έχουν υψηλότερες απαιτήσεις για οξυγόνο σε σχέση με τα άλλα υποστρώματα, αλλά επίσης παρέχουν περισσότερα ATP ανά μόριο. Έτσι τα λιπαρά οξέα είναι χρήσιμα όταν η οξυγόνωση είναι υψηλή, αλλά είναι δαπανηρά σε οξυγόνο. Σε καταστάσεις όπως η ισχαιμία, τα λιπαρά οξέα και οι μεταβολίτες τους εμφανίζουν τοξικές δράσεις στο μυοκάρδιο ενώ παράλληλα καταναλώνουν ταχύτατα τα διαθέσιμα αποθέματα οξυγόνου. Τα προϊόντα αποδομής των λιπαρών οξέων (ακυλο-συνένζυμο Α, ακυλο-καρνιτίνη και λυσοφωσφογλυκερίδια) είναι πιθανό να συμμετέχουν σε πλείστες από τις δηλητηριώδεις δράσεις στην ισχαιμία, κυρίως στην αρρυθμογέννεση.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αναστέλλουν την οξείδωση της γλυκόζης, με τη σειρά της η προσφορά γλυκόζης φαίνεται να αποτρέπει πολλές από τις δηλητηριώδεις δράσεις που σχετίζονται με τα λιπαρά οξέα στην ισχαιμία. Έτσι, οι σχετικές συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων και γλυκόζης είναι μείζονος σημασίας και καθορίζουν την ανοχή της καρδιάς στην ισχαιμία.

#### 5.4.1. Ρύθμιση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων από το μαλόνυλο-συνένζυμο Α

Το μαλόνυλο-συνένζυμο Α, ρυθμίζει την οξείδωση των λιπαρών οξέων αναστέλλοντας την CPT-1, το ρυθμιστικό ένζυμο το οποίο εμπλέκεται στην μιτοχondριακή πρόσληψη των λιπαρών οξέων.<sup>178</sup> Το αποτέλεσμα αυτής της αναστολής είναι η μειωμένη μεταφορά εντός των μιτοχονδρίων ελαττώνοντας έτσι την οξείδωση τους. Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής του μαλόνυλο-συνένζυμου Α είναι σχετικά βραχύς (περίπου 1,25 min), τόσο η παραγωγή, όσο και η απομάκρυνση του είναι υπεύθυνες για την ρύθμιση της κατάστασης ισορροπίας των επιπέδων του. Το μαλόνυλο-συνένζυμο Α στη καρδιά, παράγεται κατά κύριο λόγο από την καρβοξυλίωση του ακετυλο-συνένζυμου Α, αντίδραση που καταλύεται από την ακετυλο-συνένζυμο Α καρβοξυλάση (ACC). Το ένζυμο αυτό βρίσκεται κάτω από την ρυθμιστική δράση (φωσφορυλίωση/αποφωσφορυλίωση) της ενεργοποιούμενης από το AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK), επίδραση η οποία έχει μείζονα ρυθμιστική σημασία στην καρδιά. Λιγότερο γνωστά είναι τα ένζυμα της καρδιάς που ελαττώνουν τα επίπεδα του μαλόνυλο-συνένζυμου Α με κυριότερο εκπρόσωπο το ένζυμο μαλόνυλο-συνένζυμο Α αποκαρβοξυλάση (MCD).

Η AMPK είναι μια σερίνη/θρεονίνη κινάση που ανταποκρίνεται σε κάθε μεταβολικό stress που οδηγεί σε εξάντληση των κυτταρικών αποθεμάτων του ATP. Επιπροσθέτως το AMPK ενεργοποιείται από την πτώση του λόγου φωσφοκρεατίνη/κρεατίνη. Άλλοι παράγοντες επίσης, ανεξάρτητοι από τα ενεργειακά αποθέματα του κυττάρου, φαίνεται ότι το επηρεάζουν, η ινσουλίνη για παράδειγμα

αναστέλλει την δραστηριότητα του AMPK. Σε πειραματικά μοντέλα, έχει αποδειχθεί ότι το AMPK μπορεί να φωσφορυλιώσει και να αναστείλει τη δράση του ενζύμου ακετυλο- συνένζυμο Α καρβοξυλάση (ACC). Στην καρδιά και στους σκελετικούς μυς, το AMPK φαίνεται να δρα σαν ένας αισθητήρας ενεργειακών υποστρωμάτων, ο οποίος μπορεί να αυξήσει την οξείδωση των λιπαρών οξέων όταν οι ενεργειακές ανάγκες είναι αυξημένες, ή να την ελαττώσει στην αντίθετη περίπτωση, δευτεροπαθώς λόγω της σχετικής ελάττωσης και αύξησης της δραστηριότητας της ACC, και των σχετιζόμενων με αυτήν, επιπέδων του μαλονυλο-συνένζυμου Α.

## 5.5. ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Αμέσως μετά την έναρξη της ισχαιμίας, συμβαίνει μια ανατροπή της ενεργειακής ισορροπίας, με ελάττωση των υψηλής ενέργειας φωσφορικών, κυρίως της φωσφοκρεατίνης, που κύριο σκοπό έχει την προστασία των επιπέδων της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), για όσο χρόνο αυτό είναι εφικτό, ενώ ταυτόχρονα αυξάνονται τα ενδοκυτταρικά επίπεδα των ανόργανων φωσφορικών (Pi). Αυτή η μεταβολή είναι ένα από τα κύρια σήματα (signals) που σηματοδοτούν την ρύθμιση προς τα κάτω (down-regulation) της μυοκαρδιακής σύσπασης, που επέρχεται μέσα σε μερικές συστολές από την έναρξη της στεφανιαίας απόφραξης. Ταυτόχρονα η ελάττωση της ενεργειακής στάθμης του κυττάρου είναι πιθανώς το σημαντικότερο σήμα που οδηγεί στην αύξηση της αναερόβιας γλυκόλυσης, η οποία συμβαίνει μέσα σε 8 δευτερόλεπτα από την στεφανιαία απόφραξη στην καρδιά του σκύλου. Υπόστρωμα της αυξημένης γλυκόλυσης είναι αρχικά η γλυκόζη που προέρχεται από τη διάσπαση του γλυκογόνου, ενώ αμέσως μετά ακολουθεί η αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης εξωγενώς. Γρήγορα αναπτύσσεται ενδοκυττάρια οξέωση που συνεισφέρει στην μειωμένη συσπαστικότητα. Έτσι το ισχαιμικό μυοκάρδιο μπορεί να επιβιώσει για περιορισμένο χρονικό διάστημα, όχι παραπάνω από 15 λεπτά σοβαρής ισχαιμίας, από το συνδυασμό της αναστολής της σύσπασης και της αύξησης της αναερόβιας γλυκόλυσης.<sup>179</sup>

### 5.5.1. Μεταβολισμός της γλυκόζης στην ισχαιμία

Η γλυκόζη διαδραματίζει ένα βασικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας στην ισχαιμική καρδιά, όταν δηλαδή η έλλειψη οξυγόνου οδηγεί σε μία μετατόπιση του μεταβολισμού στην αναερόβια κατάσταση με ταχεία διέγερση της πρόσληψη της γλυκόζης, της γλυκογονόλυσης και της γλυκολυτικής ροής. Η σχετική συνεισφορά της γλυκόζης στην παραγωγή της ενέργειας, εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη σοβαρότητα της ισχαιμίας. Σε μετρίου βαθμού ισχαιμία (ελάττωση της στεφανιαίας ροής κατά 75%) η γλυκόλυση διεγείρεται και ο μεταβολισμός της γλυκόζης οδηγεί στο σχηματισμό γαλακτικού. Η υποξία, όταν η στεφανιαία ροή διατηρείται, διεγείρει τη χρησιμοποίηση γλυκόζης με αναστροφή του φαινομένου Pasteur<sup>180</sup> (χορήγηση οξυγόνου προκαλεί τη μείωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης σαν οξειδωτικό υπόστρωμα, με πιθανότερο μηχανισμό την αλλοστερική αναστολή της φωσφοφρουκτοκινάσης από το ATP και το κιτρικό). Η αναστολή της γλυκόλυσης στο επίπεδο του PFK-1 από το κιτρικό και το ATP αποσύρεται και η πρόσληψη της γλυκόζης εντός του κυττάρου διεγείρεται με την μετανάστευση των GLUT 4

μεταφορέων από το κυτταρόπλασμα στη μεμβράνη. Εάν η υποξία είναι σοβαρή, η λειτουργία της καρδιάς ελαττώνεται γρήγορα λόγω ανεπαρκούς ποσότητας ATP.

Σε καταστάσεις ολικής ισχαιμίας (πλήρης διακοπή της ροής και απουσία οξυγόνου), η γλυκόλυση διεγείρεται και αποτελεί τη μοναδική διαθέσιμη πηγή ενέργειας (ATP). Καθώς το κύτταρο προσπαθεί να εξοικονομήσει ενέργεια με μηχανισμούς όπως η εκπόλωση της μεμβράνης και η ελάττωση της συστολικής λειτουργίας, οι απαιτήσεις για ATP του μυοκαρδίου ταχέως υπερβαίνουν την προσφορά με αποτέλεσμα το συνολικό ποσό του ATP να μειώνεται και τα φωσφορικά (Pi) αυξάνουν. Το γαλακτικό οξύ αθροίζεται λόγω της μειωμένης απορροής με δυσμενείς επιπτώσεις.

Στη σοβαρή ισχαιμία, η σχετική μυοκαρδιακή πρόσληψη γλυκόζης αυξάνεται σχετιζόμενη αντιστρόφως ανάλογα με την ελάττωση της στεφανιαίας ροής (σε απόλυτους αριθμούς πάντως η προσλαμβανόμενη γλυκόζη μειώνεται). Τελικά, η ισχαιμία καθίσταται τόσο σοβαρή ώστε η γλυκόλυση αναστέλλεται τελικά από τα προϊόντα του μεταβολισμού της, η πρόσληψη της γλυκόζης προοδευτικά ελαττώνεται, ενώ παράλληλα τα πρωτόνια  $[H^+]$ , τα ιόντα  $Na^+$  και  $Ca^{+}$  συνεχίζουν να συσσωρεύονται, και τελικά μετά από μια βραχεία περίοδο αύξησης, η ροή υποστρωμάτων κατά μήκος της γλυκολυτικής οδού μειώνεται.

Οι μεταβολικές αλλαγές οι οποίες συμβαίνουν λοιπόν στην ισχαιμία περιλαμβάνουν:<sup>181</sup>

- Διακοπή του αερόβιου μεταβολισμού
- Έναρξη της αναερόβιας γλυκόλυσης
- Εξάντληση της φωσφοκρεατινίνης και
- Συσσώρευση μεταβολιτών ( γαλακτικό, αGP, κλπ)

### 5.5.2. Ρύθμιση της γλυκόλυσης στην ισχαιμία

Σε πειραματικές συνθήκες ισχαιμίας, όταν η μερική τάση του οξυγόνου ( $pO_2$ ) πέσει σε κριτικά επίπεδα (λιγότερο από 5 mmHg) σε ισχαιμικό μυοκάρδιο σε σκυλιά *in vivo*, η γλυκόλυση αρχικά διεγείρεται λόγω αναστροφής του φαινομένου Pasteur, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Ο σχηματισμός γαλακτικού ακολουθεί. Η επακόλουθη ελάττωση της γλυκόλυσης αποδίδεται στην ανασταλτική δράση των πρωτονίων  $[H^+]$  και της πτώσης των επιπέδων του ATP στη δραστηριότητα της φωσφοφρουκτοκινάσης (PFK). Η κλασική εξήγηση του φαινομένου είναι η αλλοστερική διέγερση του PFK-1 από την αύξηση του λόγου AMP:ATP που συμβαίνει στις συγκεκριμένες συνθήκες. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι πρωτεϊνική φωσφορυλίωση μπορεί επίσης να συμμετέχει στο φαινόμενο Pasteur (μέσω AMPK). Η αντίδραση που καταλύεται από τη φωσφοφρουκτοκινάση (PFK) (μετατροπή του φρουκτόζη-1-φωσφορικό σε φρουκτόζη-1,6-διφωσφορικό) είναι ιδανική για τη μεταβολική ρύθμιση της γλυκόλυσης στην ισχαιμία λόγω του ότι το ένζυμο είναι πολύ ευαίσθητο στις μεταβολές της ενεργειακής κατάστασης του μυοκαρδιακού κυττάρου. Χαμηλού μοριακού βάρους μεταβολίτες όπως το ATP, AMP, ADP και Pi, αλληλεπιδρούν με το ένζυμο σε αλλοστερικές θέσεις, μακριά από το σημείο της αλληλεπίδρασης υποστρωμάτων και ενζύμου. Κατά τη διάρκεια της υποξίας και ήπιας ισχαιμίας, τα επίπεδα του ATP ελαττώνονται και του AMP, ADP και Pi αυξάνουν, αποτέλεσμα των προηγούμενων είναι η αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου (αυξημένη αναερόβια γλυκόλυση). Ακόμα περισσότερο, η δραστηριότητα του στενά συσχετιζόμενου ενζύμου PFK-2 επίσης αυξάνει στην



ισχαιμία, αν και συμβαίνει μέσω ενός εντελώς διαφορετικού μηχανισμού που εμπλέκει την AMP κινάση (AMPK)<sup>175</sup>

Η πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από το AMP (AMPK), είναι ένα ετεροτριμερές ένζυμο που συντίθεται από μια καταλυτική (α) και δύο ρυθμιστικές (β και γ) υπομονάδες. Η AMPK ενεργοποιείται όταν ο λόγος AMP:ATP αυξάνεται και έτσι δρα σαν ένας αισθητήρας της ενεργειακής κατάστασης του κυττάρου. Η AMPK φωσφορυλιώνει και απενεργοποιεί ένζυμα κλειδιά τα οποία εμπλέκονται σε οδούς που καταναλώνουν ATP και ενεργοποιεί ένζυμα που ρυθμίζουν τον καταβολισμό του κυττάρου. Στην καρδιά, το AMPK διεγείρει την οξειδωση των λιπαρών οξέων απενεργοποιώντας την ακετυλο-συνένζυμοΑ καρβοξυλάση και έτσι ελαττώνοντας τη συγκέντρωση του μαλονυλο-συνένζυμοΑ το οποίο αναστέλλει την είσοδο και επακόλουθη οξειδωση των μακρών αλύσου λιπαρών οξέων μέσα στα μιτοχόνδρια. Επίσης διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης από το μυοκαρδιακό κύτταρο, αν και ο ακριβής στόχος της AMPK στον μηχανισμό μεταφοράς μέσω της επιστράτευσης των GLUT-4 δεν έχει αναγνωριστεί ακόμα.<sup>182</sup>

Έχει βρεθεί ότι η καρδιακή PFK-2 είναι υπόστρωμα για την AMPK in vitro, αυξάνοντας τη V<sub>max</sub> της αντίδρασης που καταλύει στο διπλάσιο. Έτσι, η διέγερση της γλυκόλυσης στην ισχαιμική καρδιά οφείλεται ταυτόχρονα στην αύξηση της μεταφοράς της γλυκόζης μέσω GLUT-4, όσο και στη διέγερση του PFK-1, τόσο άμεσα μέσω του AMP, όσο και έμμεσα διαμέσου της διέγερσης της PFK-2 (μέσω AMPK) και της επακόλουθης αύξησης των επιπέδων του Fru-2,6-2P.

Πάντως κατά τη διάρκεια σοβαρής ισχαιμίας, η γλυκόλυση αναστέλλεται από τη χαμηλή προσφορά υποστρώματος γλυκόζης, εξάντληση των αποθεμάτων γλυκογόνου και ενδοκυττάρια οξέωση, όλα τα προηγούμενα αναστέλλουν το PFK-1. Επιπροσθέτως, λίγο πριν την έναρξη της μη αναστρέψιμης βλάβης του κυττάρου, σε σοβαρή ισχαιμία, η PFK-1 μεταναστεύει από το κυτταρόπλασμα στην μεμβράνη του κυττάρου όπου και καθίσταται ανενεργή.

Ένα δεύτερο και εξίσου σημαντικό, ρυθμιστικό της ροής των υποστρωμάτων της γλυκόλυσης, βήμα είναι στο επίπεδο του ενζύμου γλυκεραλδεϋδη-3 φωσφορική δεϋδρογονάση (GAPDH), η οποία αναστέλλεται στο σοβαρά ισχαιμικό ιστό, από τα τελικά προϊόντα της αναερόβιας γλυκόλυσης, ειδικότερα το γαλακτικό, πρωτόνια και NADH.<sup>183</sup> Μέχρι σήμερα ήταν ευρέως αποδεκτό ότι τα γλυκολυτικά ένζυμα αναστέλλονται στην ισχαιμία κύρια από τους μεταβολίτες της γλυκόλυσης με αποτέλεσμα η ροή υποστρωμάτων να μειώνεται. Πρόσφατες μελέτες σε καταστάσεις σοβαρής ισχαιμίας χαμηλής ροής (low flow ischemia) έχουν δείξει ότι ο ρόλος αυτής της αναστολής δεν είναι τόσο σημαντικός όσο παλαιότερα πιστευόταν. Η γλυκόλυση φαίνεται ότι περιορίζεται λοιπόν κατά κύριο λόγο από την προσφορά υποστρώματος (γλυκόζης), το οποίο με τη σειρά του προσδιορίζεται από την αρτηριακή συγκέντρωση γλυκόζης και από την δυνατότητα πρόσληψης από τη μεμβράνη (επίπεδα ινσουλίνης, διαθεσιμότητα GLUT-4 κλπ) αλλά κατά κύριο λόγο από την ελάττωση της στεφανιαίας ροής.<sup>184</sup>

Η πρόσληψη της γλυκόζης από την καρδιά (εκφραζόμενη σαν ο λόγος της μεταφερόμενης εντός του κυττάρου προς την ολική διαθέσιμη) αυξάνει σε 30% περίπου καθώς η στεφανιαία ροή πέφτει κάτω από το 1 ml/gr wet wt/min (στην απομονωμένη καρδιά ποντικού), σε σχέση με το 1% περίπου σε φυσιολογικές συνθήκες. Πάντως, σε απόλυτους αριθμούς, η προσλαμβανόμενη γλυκόζη είναι σε αυτές τις συνθήκες σημαντικά μικρότερη.<sup>185</sup> In vivo μελέτες δείχνουν παρόμοια ευρήματα, με αύξηση της σχετικής πρόσληψης γλυκόζης καθώς η στεφανιαία ροή μειώνεται. Με βάση τα προηγούμενα ευρήματα φαίνεται ότι:<sup>186</sup>

- I. Στην ισχαιμία, η γλυκόλυση περιορίζεται από τη διαθεσιμότητα των υποστρωμάτων (γλυκόζης) και κατά δεύτερο λόγο από την αναστολή των ενζύμων της, κυρίως της PFK-1 και της GAPDH, και
- II. Ο ισχαιμικός ιστός έχει την ικανότητα να ρυθμίζει προς τα επάνω (upregulate) την ικανότητα να προσλαμβάνει γλυκόζη, είτε με μετανάστευση των μεταφορέων γλυκόζης από το κυτταρόπλασμα στην μεμβράνη<sup>173</sup>, είτε με επανακαθορισμό του προσανατολισμού του μεταφορέα στο σαρκείλλημα.

Η άποψη ότι η ισχαιμία εισάγει προς τα πάνω ρύθμιση των μεταφορέων γλυκόζης, υποστηρίζεται και από πειραματικά δεδομένα σε μελέτες ισχαιμικής προετοιμασίας (preconditioning) και επακόλουθης εμμένουσας ισχαιμίας χαμηλής ροής, κατά τη διάρκεια των οποίων η πρόσληψη γλυκόζης από το μυοκάρδιο αυξάνεται σημαντικά.

Η μοίρα της γλυκόζης εντός του κυττάρου ποικίλλει ανάλογα με τις μεταβολές της στεφανιαίας ροής, και κατ' επέκταση του διαθέσιμου οξυγόνου.

Συνοψίζοντας, η ήπια ισχαιμία διεγείρει τη γλυκόλυση και είναι δυνητικά ωφέλιμη για το κύτταρο, γιατί παρέχει ενέργεια με τη μορφή του ATP που δεν εξαρτάται από το οξυγόνο, ενώ σε σοβαρή ισχαιμία η γλυκόλυση αναστρέφεται κατά κύριο λόγο από την ελαττωμένη προσφορά γλυκόζης στα ισχαιμικά κύτταρα, και κατά δεύτερο λόγο από την εξάντληση του γλυκογόνου και την αναστολή των ενζύμων-κλειδιών της γλυκόλυσης.

### 5.5.3. Ο ρόλος του γλυκολυτικού ATP

Κατά την έναρξη της ισχαιμίας, υπάρχει μια αναντιστοιχία ανάμεσα στην ταχεία ελάττωση της συσπαστικότητας και στη μικρή ελάττωση των επιπέδων του μυοκαρδιακού ATP. Η κυτταρική διαμερισματοποίηση του ATP είναι μία από τις διαφορετικές πιθανές εξηγήσεις του φαινομένου. Διαμερισματοποίηση σημαίνει ότι μερικά συστατικά δεν κατανέμονται ομοιόμορφα, αλλά βρίσκονται σε διαφορετικά διαμερίσματα εντός του κυττάρου. Η διαμερισματοποίηση του ATP μεταξύ της θέσης της παραγωγής του στα μιτοχόνδρια και της θέσης της χρησιμοποίησης του στο κυτταρόπλασμα είναι ευρέως αποδεκτή. Αρκετά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της υπόθεσης της κυτταροπλασματικής υπο-διαμερισματοποίησης του ATP. Η υπόθεση αυτή θα μπορούσε να εξηγήσει τις καταστάσεις αυτές κατά τις οποίες μικρές μεταβολές του συνολικού ATP συμβαίνουν, αλλά έχουν μεγάλες επιπτώσεις για το κύτταρο, όπως το φαινόμενο της απότομης απώλειας της συσπαστικότητας στην ισχαιμική καρδιά, ενώ τα επίπεδα του ATP παραμένουν ακόμα σχετικά ψηλά. Ακόμα, το ATP το οποίο προέρχεται από τη γλυκόλυση φαίνεται να έχει μια ειδική λειτουργία προστασίας των κυτταρικών μεμβρανών, σχετιζόμενο με την δραστηριότητα των καναλιών  $K^+$  και την αντλία Na. Δηλαδή, το ATP το οποίο παράγεται από τη γλυκόλυση είναι αποτελεσματικό, ενώ το προερχόμενο από την υπολειπόμενη οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια, όχι.<sup>187</sup>

Σε καταστάσεις μεταβολικού stress (υποξία, ισχαιμία κλπ), το γλυκολυτικό προερχόμενο ATP φαίνεται να έχει μια διαφορετική βαρύτητα, σε σχέση με το προερχόμενο από την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Ένα ελάχιστο επίπεδο γλυκολυτικής δραστηριότητας απαιτείται για να εξασφαλιστεί η ρύθμιση του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$  κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση, η αναστολή της δράσης των ελευθέρων ριζών και η πρόληψη μη αναστρέψιμης βλάβης του κυττάρου.

Το γλυκολυτικά παραγόμενο ATP φαίνεται να συνδέεται με διαφορές πλευρές της φυσιολογικής λειτουργίας των μεμβρανών : όπως την λειτουργία των εξαρτώμενων

από το ATP διαύλων  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ), τη ρύθμιση της δραστηριότητας της αντλίας  $Na^+/K^+$  ATPase και την ομοιόσταση του  $Ca^{2+}$  μέσω της δραστηριότητας της  $Ca^{2+}$  ATPase του σαρκοπλάσματικού δικτύου.

## 1. Ακεραιότητα των μεμβρανών

Η χρησιμοποίηση της γλυκόζης συνδέεται στενά με την εξασφάλιση της ακεραιότητας των κυτταρικών μεμβρανών. Σε απομονωμένες καρδιές ποντικού, υποξικές ή που αιματώνονται με υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων, η απελευθέρωση των ενζύμων, που αποτελεί ένα δείκτη κυτταρικής βλάβης, μειώνεται με την προσφορά γλυκόζης. Σε ισχαιμία χαμηλής ροής, η προσφορά γλυκόζης παρά πυροσταφυλικού, ελαττώνει την απελευθέρωση LDH, παρά τα παρόμοια επίπεδα του ATP.<sup>188</sup>

Πιθανοί μηχανισμοί της ευνοϊκής δράσης της χρησιμοποίησης της γλυκόζης στη ρύθμιση της ακεραιότητας των μεμβρανών είναι οι εξής:<sup>189</sup>

- Η παροχή γλυκόζης βρέθηκε ότι περιορίζει την αποδόμηση των μεμβρανών από την φωσφολιπάση C σε απομονωμένα μυοκύτταρα,
- παροχή ενέργειας που απαιτείται για την επιδιόρθωση των μεμβρανών. Το γλυκολυτικό ATP πιθανόν επιδρά στον κύκλο του φωσφατιδικού οξέως, προλαμβάνοντας τη συσσώρευση φωσφολιπιδίων, η οποία οδηγεί σε καταστροφή των μεμβρανών, και
- η ωσμωτική δράση της γλυκόζης με την ελάττωση του οιδήματος του κυττάρου, σε συνδυασμό με την ελάττωση της ισχαιμικής σύσπασης από το γλυκολυτικό ATP, πιθανόν περιορίζει τη καταστροφή του κυττάρου από την υπέρμετρη τάση (stretching).

## 2. Λειτουργία αντλιών και δραστηριότητα διαύλων

Το γλυκολυτικό ATP φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ιοντικής ομοιόστασης. Διαρροή  $K^+$  προς τον εξωκυττάριο χώρο συμβαίνει στην ισχαιμία, και οδηγεί στην εκπόλωση της μεμβράνης, οπότε το κύτταρο καθίσταται μη διεγέρσιμο. Αυτό το τοπικό «καρδιοπληγικό» φαινόμενο, είναι ωφέλιμο με την έννοια ότι οι ανάγκες σε ATP μειώνονται. Πάντως η υπερβολική συγκέντρωση εξωκυττάριου  $K^+$  μπορεί να προδιαθέσει σε αρρυθμίες.

Ο εξαρτώμενος από το ATP δίαυλος  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ), ένα από τα σημαντικότερα κανάλια που εμπλέκονται στην εκροή (efflux)  $K^+$  στην ισχαιμία, μπλοκάρεται από το ATP. Πάντως τα πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα στα οποία το ATP πρέπει να πέσει, ώστε να επιτραπεί η διάνοιξη των διαύλων, είναι πολύ μικρότερα από αυτά που υπάρχουν στον ισχαιμικό ιστό, στον οποίο διαρροή  $K^+$  όντως συμβαίνει. Εκροή  $K^+$  διαμέσου των διαύλων αυτών, παρά τις σχετικά μικρές μεταβολές των επιπέδων του ATP, συμβαίνει και μπορεί να εξηγηθεί.<sup>189</sup>

- a. από την παρουσία υψηλής πυκνότητας των καναλιών, έτσι ώστε μικρές μεταβολές της μέγιστης αγωγιμότητας διαμέσου αυτών, να οδηγεί σε μεγάλη βράχυνση του δυναμικού ενεργείας και απώλεια  $K^+$ ,
- b. από μια εντοπισμένη πτώση των επιπέδων του ATP κοντά στη μεμβράνη επιτρέποντας έτσι τη μεμονωμένη διάνοιξη των διαύλων  $K^+$ , και
- c. από μια αύξηση της αδενοσίνης, του γαλακτικού και του ADP, τα οποία αναστέλλουν την αναστολή του ATP.

Το ATP που προέρχεται από τη γλυκόλυση, σε αντιδιαστολή με αυτό που προέρχεται από την οξειδωτική φωσφορυλίωση, κατά προτίμηση ρυθμίζει την

σύγκλειση των διαύλων  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ), υποδηλώνοντας ότι το ATP εντοπίζεται κοντά στη μεμβράνη.

Η ρύθμιση της λειτουργίας της αντλίας  $Na^+/K^+$  ATPase αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς με τον οποίο το γλυκολυτικό ATP παρέχει προστασία, καθώς η αναστολή της λειτουργίας της αντλίας από την ουαμπαΐνη, εξαφανίζει τα ευεργετικά αποτελέσματα που συνδέονται με την προσφορά γλυκόζης στην ισχαιμική καρδιά. Αναστολή της λειτουργίας της **αντλίας  $Na^+/K^+$  ATPase**, αυξάνει την ωσμωτικότητα και το κυτταρικό οίδημα, ενώ προδιαθέτει στην ενδοκυττάρια υπερφόρτωση  $Ca^{2+}$  από μια αύξηση του ενδοκυττάριου  $Na$   $[Na]_i$ .

Τα γλυκολυτικά ένζυμα επίσης, συνδέονται λειτουργικά με τους μηχανισμούς μεταφοράς του  $Ca^{2+}$  του σαρκοπλασματικού δικτύου. Ένας ιδιαίτερος ρόλος του γλυκολυτικού ATP αποδίδεται στη διατήρηση της ομοιόστασης του  $Ca^{2+}$ , μέσω της ρύθμισης της επαναπρόσληψης του, από την ενεργοποίηση της **αντλίας  $Ca^{2+}$  ATPase** του σαρκοπλασματικού δικτύου.

#### 5.5.4. Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων στην ισχαιμία

Η παρατήρηση ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) του πλάσματος αυξάνονται, κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έγινε εδώ και αρκετά χρόνια.<sup>190</sup> Αυτή η αύξηση κατά κύριο λόγο οφείλεται στη δράση των κατεχολαμινών και την αύξηση της απελευθέρωσης τους από τις αποθήκες του λιπώδους ιστού. Κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν ότι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μεγαλύτερες από αυτές που θα μπορούσαν να συνδεθούν στις δύο δεσμευτικές θέσεις της αλβουμίνης, συνοδεύονταν από μια αύξηση της επίπτωσης κοιλιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επακόλουθα προτάθηκε ότι διάφορες αρρυθμίες πιθανόν να έχουν μεταβολική βάση. Αρκετά χρόνια πέρασαν έως ότου η αρρυθμογόνος δράση των ΕΛΟ επιβεβαιώθηκε σε κλινική βάση.<sup>191</sup>

Οι μηχανισμοί της τοξικότητας των ελεύθερων λιπαρών οξέων είναι σύνθετοι, αλλά βασικά σχετίζονται με την αδρενεργική διέγερση. Σε απομονωμένες καρδιές ποντικού, τα ΕΛΟ είναι άμεσα αρρυθμογόνα, ακόμα και επί απουσίας ισχαιμίας, εάν ο μοριακός λόγος των ΕΛΟ προς την αλβουμίνη του πλάσματος είναι επαρκώς υψηλός. Στη σοβαρή ισχαιμία, η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια αναστέλλεται και υπάρχει συσσώρευση ενδοκυτταρικά ακυλκαρνιτίνης και ακυλο-συνενζύμων Α. Η ακυλκαρνιτίνη αναστέλλει την αντλία ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου, όπως επίσης και τον ανταλλάκτη  $Na^+-Ca^+$  και την αντλία  $Na^+-K^+$ , επίσης μπορεί να ενεργοποιήσει τα κανάλια  $Ca^+$ . Αυτές οι δράσεις προάγουν την υπερφόρτωση με  $Ca^+$ , ενώ παράλληλα τα λιπαρά οξέα μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του κυκλικού AMP, το οποίο με τη σειρά του προάγει τις εξαρτώμενες από το  $Ca^+$  αρρυθμίες επαναιμάτωσης.<sup>192</sup>

Μια παλιά άποψη είναι ότι η περίσσεια των λιπαρών οξέων έχει απορρυπαντική δράση στις μεμβράνες. Παράγωγα ακυλο-συνένζυμου Α και λυσοφωσφολιπίδια που προέρχονται από την αποδόμηση των λιπιδίων των μεμβρανών συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, έχοντας τοξική δράση στις μεμβράνες. Σε παρατεταμένη ισχαιμία, όλες οι μεμβράνες υφίστανται βλάβη και σχηματίζονται προϊόντα αποδομής των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης.

Υπάρχουν δύο μείζονες μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στην ισχαιμία:<sup>193</sup>

1. Η ισχαιμική αναστολή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων (βασικά λόγω ελάττωσης της αιματικής ροής και του οξυγόνου) οδηγεί στη συσσώρευση

μεταβολιτών των λιπιδίων, όπως ενδοκυτταρικά ελεύθερα λιπαρά οξέα, ακυλο-συνένζυμο Α παράγωγα και ακυλο-καρνιτίνη. Καθώς η ιστική συγκέντρωση των μεταβολιτών αυξάνεται, θεωρείται ότι αναστέλλουν διάφορες πλευρές της λειτουργίας των μεμβρανών, όπως την μιτοχονδριακή τρανσλοκάση, την αντλία Νατρίου και τον κύκλο των φωσφολιπιδίων.

2. Τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών διασπώνται από τη δράση φωσφολιπασών, οι οποίες ενεργοποιούνται από τη συσσώρευση του ασβεστίου εντός του ισχαιμικού κυττάρου. Υψηλές συγκεντρώσεις των προϊόντων αποδομής αθροίζονται και σχηματίζουν μικκύλια, τα οποία είναι εξαιρετικά δραστικά.

Μεταβολές σαν αυτές που αναφέρθηκαν, εξηγούν μερικώς την αρρυθμιογόνο δράση που αποδίδεται στην επίδραση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο κοιλιακό μυοκάρδιο κατά την εγκατάσταση της οξείας ισχαιμίας.<sup>191</sup>

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και στην μετ-ισχαιμική περίοδο, η ικανότητα της καρδιάς να ανταποκριθεί στις ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου μειώνεται. Αυτό εν πολλοίς οφείλεται στην ανεπαρκή διαχείριση των καυσίμων από μέρους της ισχαιμούσας καρδιάς. Καθώς ο συνολικός οξειδωτικός μεταβολισμός στα μιτοχόνδρια μειώνεται, η σχετική συνεισφορά της οξείδωσης των λιπαρών οξέων σε σχέση με αυτή των υδατανθράκων αυξάνεται. Συνέπεια αυτών είναι:<sup>194</sup>

- a. μια αύξηση της παραγωγής πρωτονίων  $[H^+]$  και γαλακτικού, με δυσμενείς επιπτώσεις για το κύτταρο λόγω της αποσύζευξης της γλυκόλυσης (μετατροπή της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό) από την οξείδωση στα μιτοχόνδρια, και
- b. η ελάττωση της ενεργειακής επάρκειας του κυττάρου λόγω του ότι η παραγόμενη, με τη μορφή του ATP ενέργεια, εκτρέπεται από την συστολική λειτουργία σε λειτουργίες που σχετίζονται με τη διατήρηση της ιοντικής ομοιόστασης.

Στη φάση της επαναιμάτωσης, η οξείδωση των λιπαρών οξέων σαν κυρίαρχη πηγή ενέργειας, επίσης επικρατεί έναντι αυτής των υδατανθράκων με παρόμοια δυσμενή αποτελέσματα.

Οι λόγοι για τους οποίους η καρδιά, χρησιμοποιεί τα λιπαρά οξέα, σαν κυρίαρχη πηγή ενέργειας στην ισχαιμία, είναι το αποτέλεσμα κατά κύριο λόγο:

- a. Της δραματικής αύξησης των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων κατά τη φάση της ισχαιμίας, και
- b. υποκυτταρικών μεταβολών που συμβαίνουν στη καρδιά, οι οποίες οδηγούν σε ελαττωμένη ρύθμιση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα του μαλονυλο-συνένζυμου Α, ενός σημαντικού ενδογενή αναστολέα της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, ελαττώνονται στην καρδιά, οδηγώντας σε απορρύθμιση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων.

Σε καταστάσεις ισχαιμίας, η ισορροπία που φυσιολογικά υπάρχει μεταξύ της χρησιμοποίησης της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων, ανατρέπεται. Μεταβολές στις συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων στο αίμα μπορούν να επηρεάσουν κατά τρόπο δραματικό την χρησιμοποίηση των διαφόρων υποστρωμάτων από την ισχαιμική καρδιά. Ο μεταβολισμός των λιπαρών οξέων είναι ευθεία συνάρτηση των επιπέδων τους στο αίμα, έτσι ώστε όσο ψηλότερα είναι τα επίπεδα τους στο αίμα, και όσο ψηλότερος είναι ο λόγος λιπαρών οξέων/ αλβουμίνης, τόσο μεγαλύτερη είναι η πρόσληψη τους από το μυοκάρδιο. Τα λιπαρά οξέα γίνονται η κυρίαρχη πηγή ενέργειας για τη καρδιά με τίμημα την μειωμένη οξείδωση της γλυκόζης (το μιτοχονδριακό συστατικό του καταβολισμού της γλυκόζης). Καθώς η ισχαιμία επίσης, οδηγεί σε επιτάχυνση της γλυκόλυσης (το κυταροπλασματικό συστατικό του μεταβολισμού της γλυκόζης) αυτό που συμβαίνει είναι η αποσύζευξη της γλυκόλυσης από την οξείδωση της γλυκόζης στα μιτοχόνδρια, με άμεση συνέπεια την υπερβολική

παραγωγή πρωτονίων στην καρδιά, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε συσσώρευση εντός του μυοκυττάρου ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{++}$ . Η αύξηση των αναγκών σε ενέργεια με τη μορφή του ATP για την αποκατάσταση της ιοντικής ισορροπίας, ελαττώνει τη διαθεσιμότητα του στα μυοϊνίδια για την παραγωγή τάσης, τόσο κατά την ισχαιμία, όσο και κατά την περίοδο μετά την ισχαιμία.

Συμπερασματικά, τα υψηλά επίπεδα μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, είτε λόγω αυξημένης πρόσληψης τους από την αύξηση της κυκλοφορίας τους στο αίμα, εξαιτίας της δράσης των κατεχολαμινών και της αυξημένης λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, είτε λόγω υποκυτταρικών μεταβολών που αφορούν την διαχείριση και το έλεγχο της οξείδωσης τους εντός του μυοκαρδιακού κυττάρου, αποτελούν ένα σημαντικό παράγοντα που συνεισφέρει στην ισχαιμική βλάβη, λόγω της δράσης τους στην αναστολή της οξείδωσης της γλυκόζης.

### Επαγόμενες από την ισχαιμία μεταβολές της ρύθμισης του μαλονυλ-συνένζυμου $\text{A}^{180}$

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας το AMPK ταχύτατα φωσφορυλιώνεται και ενεργοποιείται. Αυτή η ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας πιθανόν να αντιπροσωπεύει μια προσπάθεια του μυοκυττάρου να αυξήσει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, μιας και το AMPK παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην προαγωγή της πρόσληψης της γλυκόζης από το κύτταρο και της γλυκόλυσης. Παρομοίως με τη δράση της στους σκελετικούς μυς, το AMPK προάγει την μετανάστευση των υποδοχέων-μεταφορέων GLUT 4 από το κυτταρόπλασμα στο σαρκείλλημα. Ακόμα το AMPK είναι γνωστό ότι φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την φωσφοφρουκτοκινάση 2, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η οποία παράγει την φρουκτόζη-2,6-διφωσφορικό, ίσως τον πιο ισχυρό διεγέρτη της γλυκόλυσης. Αποτέλεσμα όλων των προηγουμένων είναι ότι το AMPK αποτελεί ένα σημαντικό μεσολαβητή και ρυθμιστή της επιτάχυνσης της γλυκόλυσης που συμβαίνει κατά της διάρκεια της ισχαιμίας.

Η διέγερση μέσω του AMPK της πρόσληψης της γλυκόζης και της γλυκόλυσης, μπορεί να παρέχει κάποιο ενεργειακό πλεονέκτημα στην καρδιά με τη μορφή του γλυκολυτικά προερχόμενου ATP. Πάντως, μια δυνητικά ανεπιθύμητη επίπτωση της αύξησης του AMP είναι η ταυτόχρονη ενεργοποίηση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Καθώς ο συνολικός οξειδωτικός μεταβολισμός κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας είναι κατά κύριο λόγο εξαρτώμενος από τα βαθμό της ισχαιμίας (παροχή οξυγόνου), η ενεργοποίηση του AMP θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε επικράτηση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, εις βάρος της οξείδωσης της γλυκόζης, σαν την κυρίαρχη πηγή του υπολειπόμενου οξειδωτικού μεταβολισμού. Συνέπεια των προηγουμένων είναι η παραγωγή δηλητηριωδών γλυκολυτικών παραγώγων, κατά κύριο λόγο γαλακτικού και πρωτονίων.

Στη φάση της επαναιμάτωσης μετά από ισχαιμία, η ενεργοποίηση του AMPK επιμένει<sup>195</sup>. Αφενός αυτό, αφετέρου η υψηλή συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στο αίμα οδηγούν σε παρόμοια φαινόμενα :

- Αυξημένη οξείδωση των λιπαρών οξέων, που παρέχουν την πλειοψηφία του ακετυλο-συνένζυμου A που εισέρχεται στο κύκλο του Krebs, και
- Αυξημένη γλυκόλυση, με συνέπεια την αποσύζευξη της γλυκόλυσης από την οξείδωση στα μιτοχόνδρια και συνεπώς άθροιση βλαβερών μεταβολιτών με τη μορφή πρωτονίων και γαλακτικού.

## 5.6. ΤΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ-ΚΑΛΙΟΥ (GIK)

### 5.6.1. Ιστορικά στοιχεία

Το 1962, ο Demetrio Sodi-Pallares δημοσίευσε την πρώτη από μια σειρά ανακοινώσεων, περιγράφοντας τις δράσεις της συνεχόμενης έγχυσης διαλύματος που περιείχε κάλιο, ινσουλίνη και γλυκόζη, στις περι-ισχαιμικές επιπλοκές, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο πειραματικής στεφανιαίας απόφραξης σε καρδιά σκύλου.<sup>5</sup> Αυτή η στρατηγική που ονομάστηκε (πολωτική θεραπεία)(polarising therapy) αναπτύχθηκε αρχικά σαν μια προσπάθεια να αποκατασταθεί η ενδοκυτάρια συγκέντρωση καλίου στο ισχαιμικό μυοκάρδιο. Σε μία σειρά πειραμάτων που ακολούθησαν, χρησιμοποιώντας ένα πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας σε καρδιά σκύλου, και τα οποία δημοσιεύθηκαν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960 και του 1970, ο Dr. Sodi-Pallares και συν. επέδειξαν ένα αριθμό από ευνοϊκά αποτελέσματα σε διάφορες παραμέτρους που εξετάστηκαν, και τα οποία συνόδευσαν τη χρήση του διαλύματος GIK. Μερικά από αυτά ήταν:

- a) Η βελτίωση της αποκατάστασης των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων της ισχαιμίας,
- b) η ελάττωση της επίπτωσης δυνητικά επικίνδυνων αρρυθμιών, και
- c) η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της λειτουργικότητας της καρδιάς.

Αποτελέσματα από μελέτες ερευνητών σε άλλα εργαστήρια, υποστήριξαν τα ευρήματα του Sodi-Pallares και επέκτειναν τις παρατηρήσεις σε κλινικά δεδομένα σε ανθρώπους.

### 5.6.2. Δράση του GIK - Μηχανισμοί

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί της δράσης του διαλύματος GIK συνοψίζονται ως εξής:<sup>196</sup>

- Προσφορά γλυκολυτικού ATP στο ισχαιμικό μυοκάρδιο
- Αναστολή των επιβλαβών δράσεων των ελεύθερων λιπαρών οξέων
- Ηλεκτρική σταθερότητα
- Αιμοδυναμικές και λοιπές δράσεις της ινσουλίνης

Ειδικότερα, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το μυοκάρδιο εξαρτάται από τον αερόβιο μεταβολισμό, οξειδώνοντας κατά προτίμηση ελεύθερα λιπαρά οξέα σαν κύριο ενεργειακό υπόστρωμα. Επίσης, σε συνθήκες μυοκαρδιακής ισχαιμίας, ένας σημαντικός αριθμός μεταβολικών αλλαγών συμβαίνουν που συνοψίζονται στην αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών, στην αύξηση της συγκέντρωσης των ελευθέρων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία και τέλος την επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Πολλές από αυτές τις μεταβολές είναι εξαρτώμενες από την ινσουλίνη, μεταβολικές τροποποιήσεις που συμβαίνουν με ή χωρίς την ύπαρξη διαβήτη λόγω της σχετικής ή απόλυτης ένδειας σε ινσουλίνη. Αυτή η σχετική μυοκαρδιακή αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να αναστραφεί από την έγχυση υψηλών δόσεων ινσουλίνης

(δόσεις ινσουλίνης περίπου 3-4 φορές περισσότερη από αυτή που απαιτείται για την επίτευξη νορμογλυκαιμίας).<sup>197</sup>

α. Υψηλές δόσεις έγχυσης ινσουλίνης σε συνδυασμό με χορήγηση γλυκόζης, μπορεί να επιφέρει μεταβολική προστασία του ισχαιμικού μυοκαρδίου ενισχύοντας την αναερόβια γλυκόλυση.<sup>198</sup> Το γλυκολυτικά παραγόμενο ATP, προάγει την ακεραιότητα των μεμβρανών, ρυθμίζει την ενδοκυττάρια ροή του ασβεστίου εντός του σαρκοπλασματικού δικτύου και βελτιώνει την ηλεκτρική σταθερότητα της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>199</sup> Η ινσουλίνη προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης από το μυοκύταρο διεγείροντας την μετανάστευση του GLUT 4 στη μεμβράνη. Σε συνθήκες ισχαιμίας η μεταφορική ικανότητα του κυττάρου για τη γλυκόζη ελαττώνεται, η προσθήκη ινσουλίνης αναστρέφει και αποκαθιστά την μειωμένη μεταφορική ικανότητα.

β. Καθώς η προαγωγή της γλυκόλυσης θεωρείται δράση-κλειδί του διαλύματος GIK, επιπρόσθετα οφέλη αφορούν την μειωμένη διαθεσιμότητα και οξείδωση των λιπαρών οξέων. Συνοπτικά, η αύξηση της στάθμης των λιπαρών οξέων στο αίμα και ο αυξημένος μεταβολισμός τους σε συνθήκες ισχαιμίας, ενέχει επιβλαβή δράση, μέσω αναστολής της γλυκολυτικής ροής, αύξησης των αρρυθμιών, αύξησης του κυτταρικού θανάτου, καταστολής της μυοκαρδιακής συσπαστικότητας, και αύξησης του MVO<sub>2</sub> χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της μηχανικής λειτουργίας (σπατάλη οξυγόνου).<sup>200</sup>

Η ινσουλίνη άμεσα αναστέλλει την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, ελαττώνοντας έτσι τα επίπεδα των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων σαν διαθέσιμο μεταβολικό υπόστρωμα για την καρδιά. Έτσι, το GIK ελαττώνει την διαθεσιμότητα των ΕΛΟ σαν μεταβολικό υπόστρωμα, μετατοπίζοντας τον μεταβολισμό του ισχαιμικού μυοκαρδίου από την οξείδωση των λιπαρών οξέων στη γλυκόλυση.

γ. Επιπρόσθετα των άμεσων μεταβολικών δράσεων της ινσουλίνης και της γλυκόζης, το διάλυμα GIK πιστεύεται ότι δρα και με άλλους μηχανισμούς:<sup>201,202</sup>

- ✚ δράση της ινσουλίνης στη σύνθεση των καναλιών Καλίου και εξαρτώμενη από την ινσουλίνη τροποποίηση του ανταλλάκτη Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> προς όφελος της ηλεκτρικής σταθερότητας της μυοκαρδιακής μεμβράνης στην ισχαιμία (άποψη εξάλλου που αποτέλεσε και την αρχική αντίληψη της δράσης του διαλύματος GIK από τον Sodi-Pallares),
- ✚ η ινσουλίνη έχει ινότροπες δράσεις στη μετ-ισχαιμική καρδιά, ανεξάρτητες και επιπρόσθετες της επινεφρίνης, ενώ παράλληλα ελαττώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, βελτιώνοντας έτσι τη συνολική καρδιακή απόδοση,
- ✚ η ινσουλίνη έχει ακόμα συσχετιστεί με οξεία βελτίωση των παραμέτρων της πηκτικότητας, περιλαμβάνοντας ελάττωση της παραγωγής θρομβοξάνης A<sub>2</sub> και ελάττωση της δραστηριότητας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), γεγονός το οποίο πιστεύεται ότι επηρεάζει ευμενώς τον κίνδυνο επανεμφράγματος στα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα,<sup>218</sup>
- ✚ η ινσουλίνη έχει φανεί ότι αναστέλλει την μυοκαρδιακή απόπτωση,<sup>203</sup> τροποποιεί την φλεγμονώδη απάντηση και το πρωτεϊνολυτικό σύστημα

Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύουν την άποψη ότι οι ευμενείς δράσεις του διαλύματος GIK, επεκτείνονται πολύ περισσότερο από την απλή προσφορά υποστρώματος γλυκόζης και την επίδραση του στο μεταβολισμό του κυττάρου. Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να κάνουμε μια αναφορά στις καρδιαγγειακές δράσεις της ινσουλίνης, δράσεις για τις οποίες μέχρι πρόσφατα, λίγα πράγματα ήταν γνωστά.

Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή στους σκελετικούς μυς, κυρίως μέσω του εξαρτώμενου από το ενδοθήλιο μηχανισμού, και φαίνεται να έχει



ένα σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική αγγειακή λειτουργία. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η ινσουλίνη δρα σαν αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, επίσης και στις στεφανιαίες αρτηρίες.<sup>204</sup> Η ινσουλίνη βελτιώνει την μυοκαρδιακή αιματική ροή και ελαττώνει τις στεφανιαίες αγγειακές αντιστάσεις, κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο στους υγιείς. Ακόμα περισσότερο, η ινσουλίνη είναι ικανή να αυξάνει τη μυοκαρδιακή αιματική ροή επίσης σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από στεφανιαία δυσλειτουργία, όπως σε παχύσαρκους, διαβήτη τύπου I, και ασθενείς με νόσο των στεφανιαίων αρτηριών, αν και οι αυξήσεις αυτές είναι μικρές. Μιας όμως και πολύ μικρές αυξήσεις της μυοκαρδιακής αιματικής ροής μπορούν να επιφέρουν σημαντική ελάττωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αυτές οι αγγειοδιασταλτικές δράσεις της ινσουλίνης πιθανόν να ενέχουν κάποιο ρόλο στις ευμενείς δράσεις του διαλύματος GIK, στην φάση εγκατάστασης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Οι μηχανισμοί της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης<sup>205</sup> έχουν μελετηθεί κυρίως στα περιφερικά αγγεία και περιλαμβάνουν ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μέσω της συνθάσης του NO (eNOS) κατά κύριο λόγο, και κατά δεύτερο λόγο μέσω διέγερσης της αντλίας  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase και των εξ' αυτής μεταβολών των ενδοκυττάρων ρευμάτων  $\text{Ca}^{++}$  στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος στις αγγειοδιασταλτικές δράσεις της ινσουλίνης είναι επίσης πιθανή.

Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι η δεξαμεθαζόνη δεν καταργεί την επαγόμενη από την ινσουλίνη στεφανιαία αγγειοδιαστολή στους υγιείς, γεγονός το οποίο δείχνει ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης. Από την άλλη, ενδαρτηριακή χορήγηση ινσουλίνης αυξάνει την μυοκαρδιακή αιματική ροή, γεγονός που καταμαρτυρεί ότι ο πιθανότερος μηχανισμός της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης είναι η τοπική αγγειοδιασταλτική δράση. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ενδοστεφανιαία χορήγηση ινσουλίνης για 60 min, αύξησε την στεφανιαία ροή χωρίς να αυξήσει την μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου, γεγονός το οποίο δείχνει ότι η ινσουλίνη προκάλεσε άμεση στεφανιαία αγγειοδιαστολή σ' αυτούς τους ασθενείς.<sup>204</sup> Πρόσφατα σε μία μελέτη SPECT, η θεραπεία με GIK, βρέθηκε να βελτιώνει την τμηματική τοιχωματική μυοκαρδιακή αιμάτωση και συσπαστικότητα, κατά κύριο λόγο στα γειτονικά της πρόσφατα εμφραγματικής περιοχής τμήματα.<sup>206</sup> Πάντως, αν οι οξείες ευεργετικές, αιμοδυναμικές δράσεις της ινσουλίνης, μεταφράζονται σε κλινικό όφελος στην πράξη, είναι προς το παρόν άγνωστο, πιθανολογείται όμως ότι συνεισφέρουν μερικώς στις ευμενείς επιδράσεις του διαλύματος GIK, σε ασθενείς με μυοκαρδιακή ισχαιμία.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST (ασταθής στηθάγχη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος) συνιστούν ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Πρόσφατα δεδομένα<sup>207,208</sup> προερχόμενα από μεγάλες βάσεις δεδομένων και προγράμματα καταγραφής ασθενών (registries), υποδηλώνουν ότι η συχνότητα τους υπερβαίνει αυτή των κλασικών εμφραγμάτων με ανάσπαση του ST, με μια ετήσια επίπτωση εισαγωγών στο νοσοκομείο, συνολικά για τα ευρωπαϊκά δεδομένα, της τάξης των 3 ασθενών ανά 1000 κατοίκους, με μεγάλες διαφορές όμως στην επίπτωση μεταξύ διαφορετικών χωρών.

Παρά τη σημαντική πρόοδο στις μεθόδους πρώιμης διάγνωσης και μια πληθώρα νέων φαρμακολογικών ουσιών και παρεμβατικών μεθόδων που εισήχθησαν στην κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, δεδομένα από πάνω από 100.000 ασθενείς, υποδηλώνουν ότι ένα ποσοστό 5% των ασθενών αυτών θα πεθάνουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο, και 13% στους έξι μήνες (ποσοστό μεγαλύτερο από το αντίστοιχο αυτών με κλασικό έμφραγμα με ανάσπαση του ST).<sup>209</sup>

Με βάση τα προηγούμενα, νέες προσεγγίσεις με στόχο την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST, στην οξεία φάση (ενδονοσοκομειακή), αλλά και η βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών αυτών, αποτελούν δύο ζητήματα με διαχρονική σημασία στην σύγχρονη Καρδιολογία.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η ανίχνευση τυχόν ευμενούς δράσης από την προσθήκη ενός μεταβολικού διαλύματος, του διαλύματος γλυκόζης-ινσουλίνης-καλίου (GIK), στη βελτίωση της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς που προσέρχονται στο Νοσοκομείο με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος. Το διάλυμα GIK, έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και σαράντα χρόνια, σαν επικουρική θεραπεία κυρίως στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, απέτυχε να δείξει οφέλη στην θνητότητα από την χορήγηση του σε ασθενείς με OEM, αν και υπήρξε όφελος αναφορικά με την μείωση της υποτροπιάζουσας ισχαιμίας.<sup>210</sup> Το διάλυμα GIK είναι φτηνό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οποιοδήποτε νοσοκομείο του κόσμου, άμεσα και γρήγορα, και είναι ασφαλές.

Η εκτίμηση της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει αποκτήσει τα τελευταία 20 χρόνια, ιδιαίτερη κλινική και προγνωστική σημασία, στα καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και σε εξωκαρδιακές παθήσεις (πχ διαβητική νευροπάθεια). Οι διαταραχές στην ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα είναι γνωστές από πειραματικά και κλινικά δεδομένα, καθώς και η προγνωστική τους σημασία τόσο στην άμεση όσο και στην απώτερη θνητότητα και νοσηρότητα των ασθενών αυτών. Η μελέτη των διαταραχών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) αποτελεί την πιο προσιτή, αξιόπιστη και βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη μέθοδο εκτίμησης της ισορροπίας αυτής, στην καθημερινή κλινική πρακτική.

## ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### Ασθενείς

Υποψήφιοι για τη μελέτη ήταν οι ασθενείς που εισήχθησαν επείγοντως στη Μονάδα Στεφανιαίας Νόσου με διάγνωση οξέως στεφανιαίου συνδρόμου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος και πληρούσαν δύο τουλάχιστον εκ των κάτωθι τριών κριτηρίων:

- α) θωρακικό άλγος τυπικό ή συμβατό με στηθάγχη ηρεμίας ή στην ελάχιστη προσπάθεια με εμφάνιση μέσα στις τελευταίες 24 ώρες,
- β) δυναμικές ΗΚΓραφικές μεταβολές συμβατές με οξεία ισχαιμία μυοκαρδίου (αποκλείστηκαν οι ασθενείς με εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος που ήταν υποψήφιοι για ινωδόλυση) και
- γ) θετικοποίηση των καρδιακών δεικτών του ορού (τροπονίνη, CPK-MB).

**Κριτήρια αποκλεισμού** από τη μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

1. Ηλικία > 80 ετών
2. Βαριά συστηματική πάθηση
3. Απόλυτη αντένδειξη για λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, λόγω:
  - i. ιστορικού σοβαρής αλλεργίας στη λήψη ασπιρίνης
  - ii. θρομβοπενίας ( $PLT < 100.000/mm^3$ ) ή διαταραχών της πήξης
  - iii. προηγούμενου ιστορικού αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή γνωστό ενδοκρανικό νεόπλασμα ή αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία
  - iv. ενεργού αιμορραγίας από το πεπτικό ή το ουροποιητικό σύστημα, ή
  - v. σοβαρής χειρουργικής επέμβασης ή τραύματος τις τελευταίες 6 εβδομάδες
4. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή υπερκαλιαιμία (οι ασθενείς αυτοί δεν δύνανται να λάβουν διάλυμα GIK), με:
  - i. κρεατινίνη ορού > 3.0 mg/dl ή κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/h
  - ii. κάλιο ορού > 5.5 mEq/L
5. Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια κατά την προσέλευση (Killip class  $\geq 2$ )
6. Διαταραχές του ρυθμού (πχ. κολλική μαρμαρυγή, βηματοδοτικός ρυθμός ή πολύ συχνές έκτακτες πρώιμες κοιλιακές ή υπερκοιλιακές συστολές) που καθιστούν τη μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας αναξιόπιστη.

### Κλινικά δεδομένα

Αμέσως μετά την εισαγωγή των ασθενών στη Στεφανιαία Μονάδα, ακολουθούσε η λήψη του ιστορικού και η λεπτομερής φυσική εξέταση. Πληροφορίες αναφορικά με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου (έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, προηγούμενη αγγειοπλαστική ή εγχείρηση των στεφανιαίων, βαλβιδοπάθειες κλπ), αγγειακής νόσου (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια) ή συστηματικής πάθησης, συλλέγονταν και καταγράφονταν. Καταγραφή των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, υπερλιπιδαιμία) και τυχόν ευρημάτων από τη φυσική εξέταση

καταγράφηκε επίσης. Ειδικά για το κάπνισμα, οι ασθενείς που κάπνιζαν ήδη ή το είχαν διακόψει εντός δύο εβδομάδων θεωρήθηκαν καπνιστές, ενώ οι υπόλοιποι μη καπνιστές.

### **ΗΚΓγραφικά δεδομένα**

Το πρώτο ΗΚΓγράφημα γινόταν στο χώρο του τμήματος επειγόντων περιστατικών και το αμέσως επόμενο, αμέσως μετά την είσοδο στη Στεφ. Μονάδα. Η παρουσία μεταβολών του ST διαστήματος αξιολογήθηκε στα 80ms από το σημείο J, ενώ τόσο η παρουσία κατάσπασης του ST, όσο και η αναστροφή των κυμάτων T, έπρεπε να συμβαίνει τουλάχιστον σε δύο γειτονικές απαγωγές, και τουλάχιστον κατά 0,1 mV, για να θεωρηθούν σημαντικές. Η εμμένουσα ανόσπαση του ST (>20 λεπτά) ήταν κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη, και οι ασθενείς αυτοί ήταν υποψήφιοι για ινωδόλυση. Εκτός από την εκτίμηση της ισχαιμίας, διαταραχές του ρυθμού όπως κολπική μαρμαρυγή, συχνές κολπικές και κοιλιακές έκτακτες συστολές και τυχόν ύπαρξη διαταραχών της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας εκτιμήθηκε και καταγράφηκε επίσης.

### **Βιοχημική ανάλυση**

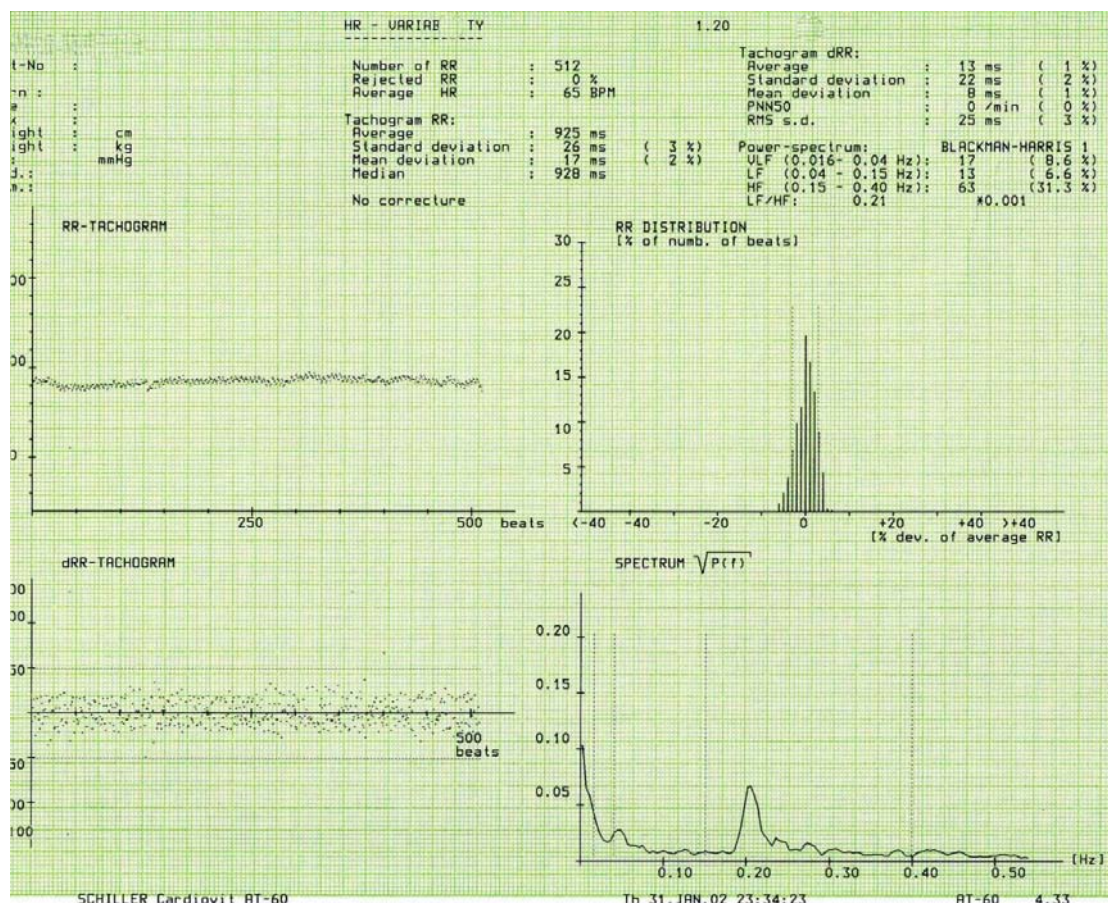
Δείγματα αίματος ελήφθησαν από το τμήμα επειγόντων περιστατικών αρχικά, αμέσως μετά την εισαγωγή στη Στεφανιαία Μονάδα, και στη συνέχεια ανά 12 ώρες κατά το πρώτο 24ωρο, και καθημερινά έως την έξοδο από το νοσοκομείο. Εκτός από τον έλεγχο ρουτίνας που περιελάμβανε την μέτρηση του αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης, αριθμού και τύπου λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, σάκχαρο, λιπίδια του ορού, ουρία, κρεατινίνη, ηπατική βιοχημεία, έλεγχο πηκτικότητας, ηλεκτρολύτες και ένζυμα, επιπλέον, αμέσως μετά την εισαγωγή, ελήφθησαν δείγματα αίματος για μέτρηση του CK-MB, τροπονίνης T και CRP-hs. Αν η αρχική εξέταση της τροπονίνης T ήταν αρνητική, η εξέταση επαναλαμβανόταν στις 12 και 24 ώρες, αν και τότε ήταν αρνητική, ο ασθενής θεωρήθηκε ως πάσχων από ασταθή στηθάγχη, διαφορετικά ταξινομήθηκε ως πάσχων από έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανόσπαση του ST. Οι μετρήσεις της τροπονίνης πραγματοποιήθηκαν με ταχεία δοκιμασία ποιοτικού προσδιορισμού με τη χρήση μονοκλωνικών anti-TnT αντισωμάτων (Troponine T sensitive, Roche Diagnostics, Germany), και το όριο διχοτόμησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν η τιμή 0,1 μg/L. Μετρήσεις του σακχάρου και του καλίου του ορού, πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 ώρες κατά το πρώτο 24ωρο, και καθημερινά κατά την υπόλοιπη νοσηλεία.

### **Holter**

Όλοι οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για τη μελέτη, υποβλήθηκαν αρχικά σε βραχυχρόνια καταγραφή Holter ρυθμού με 512 N-N συμπλέγματα, και έγινε ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο των συχνοτήτων, με τη βοήθεια μη παραμετρικών μεθόδων {ταχύ μετασχηματισμό κατά Fourier (FFT)}, με τη χρήση του καρδιογράφου SCHILLER Cardiovit AT-60 (Εικόνα 1). Η επιλογή της

διάρκειας των 512 συμπλεγμάτων R-R για την ανάλυση, βασίστηκε στη άποψη των περισσοτέρων<sup>142</sup> ότι αυτή η διάρκεια αποτελεί τη χρυσή τομή ανάμεσα στην αναγκαία συχνότητα δειγματοληψίας και την επίτευξη σταθερής κατάστασης. Κατά τη διάρκεια της καταγραφής, που έγινε κατά το δυνατόν, όσο πιο νωρίς από την είσοδο στην Στεφ. Μονάδα, οι ασθενείς παρέμεναν ξαπλωμένοι, με τη σύσταση να αναπνέουν κανονικά και με τα μάτια κλειστά, απομονωμένοι από τους υπόλοιπους ασθενείς με τη χρήση παραβάν. Προσοχή επίσης δόθηκε ώστε να μην υπάρχει κατά το δυνατόν, επίδραση από την χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή στην ΜΚΣ (φάρμακα που ως γνωστόν επηρεάζουν τη ΜΚΣ όπως β-αναστολείς, α-MEA ή AT<sub>1</sub> ανταγωνιστές δόθηκαν μετά την πρώτη ανάλυση της ΜΚΣ). Καταγραφές με συχνές έκτακτες συστολές (>3%) θεωρήθηκαν αναξιόπιστες, εξαιρούνταν από την ανάλυση, και επαναλαμβάνονταν. Η φασματική ανάλυση της ΜΚΣ στις βραχυχρόνιες καταγραφές, ως γνωστόν, καταδεικνύει την ύπαρξη τριών συστατικών, ενός πολύ χαμηλής συχνότητας (very low frequency, VLF) (0 έως 0,03Hz), ενός χαμηλής συχνότητας (low frequency, LF) (0,1Hz), και ενός υψηλής συχνότητας (high frequency, HF) (0,25Hz). Ο λόγος LF/HF θεωρείται ότι αποδίδει πιστότερα από οποιονδήποτε άλλο δείκτη, την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και για αυτό χρησιμοποιήθηκε σαν τέτοιος στη μελέτη αυτή. Επιπλέον, άλλες παράμετροι της ΜΚΣ, από την ανάλυση στο πεδίο του χρόνου κατεγράφησαν και συγκρίθηκαν, όπως η μέση διάρκεια των NN (normal to normal) διαστημάτων (NN average), ταυτόσημο με την μέση καρδιακή συχνότητα, η σταθερή απόκλιση των NN διαστημάτων (SDNN) και ο δείκτης rMSSD ( η τετραγωνική ρίζα του μέσου των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των παρακείμενων NN διαστημάτων) που αποτελεί γενικά ένα μέτρο της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού. Η ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, τόσο στο πεδίο του χρόνου, όσο και στο πεδίο των συχνοτήτων, επαναλήφθηκε στις 24 ώρες, και κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο.





Εικόνα 1. Παράδειγμα ανάλυσης της ΜΚΣ στο πεδίο της συχνότητας από ασθενή της μελέτης μας

## Θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς, αμέσως μετά την είσοδο στην Στεφανιαία μονάδα, έλαβαν τη βέλτιστη αντιστηθαγχική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που περιελάμβανε χορήγηση ασπιρίνης 325-500mg εφάπαξ, και στη συνέχεια 100mg ημερησίως, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη- ενοξαπαρίνη (Clexane) 1mg/kgr βάρους σώματος x2 υποδόρια για 5 ημέρες, β- αναστολέα, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστή των ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτασίνης, στατίνη, ανταγωνιστές ασβεστίου, νιτρογλυκερίνη ενδοφλέβια ή per os και διουρητικά, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν σαν δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, είτε κλοπιδογρέλη (φόρτιση με 300mg po εφάπαξ, και στη συνέχεια 75mg καθημερινά), είτε ανταγωνιστή των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb-IIIa των αιμοπεταλίων (επιφιμπρατίδη), σε δόση 180 µg/Kg bolus ενδοφλέβια, επαναλαμβανόμενα μετά από 10 min και ακολουθούμενα από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 2 µg/Kg/min για 48 ώρες.

## Διάλυμα GIK

Μετά την εισαγωγή στη Σ/Μ και την εφαρμογή της ενδεικνυόμενης αντιστηθαγχικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε

μια σχέση 1:1, είτε στην λήψη επιπρόσθετα της συνήθους αγωγής διαλύματος GIK, είτε σε μη έγχυση (ομάδα ελέγχου). Το διάλυμα GIK παρασκευάζεται ως εξής: Αρχικά αφαιρούνται 670ml διαλύματος από 1 lit Dextrose 10%, και στα 330 ml διαλύματος που απομένουν προστίθενται 500 ml Dextrose 35%, και επιπλέον 11 Amp Dextrose 35% των 10 ml εκάστη. Συνολικά το διάλυμα που προκύπτει τώρα είναι 940 ml και περιέχει 250 γρ. γλυκόζης. Σ' αυτό, προσθέτουμε 50 μονάδες κρυσταλλικής ινσουλίνης (50 U Actrapid HM, Novo Nordisk, Denmark), καθώς και 6 Amp χλωριούχου καλίου (KCl) 10% (60 ml). Έτσι, το τελικό διάλυμα γλυκόζης-ινσουλίνης- καλίου, περιέχει στο 1 λίτρο 25% γλυκόζη, 50 U κρυσταλλικής ινσουλίνης και 80 mEq Καλίου (πυκνό διάλυμα GIK). Η έγχυση του διαλύματος GIK γινόταν σε αποκλειστική φλεβική γραμμή (κατά προτίμηση κεντρική), με τη χρήση ογκομετρικής αντλίας έγχυσης (OPTIMA, Fresenius Vial, France) με ρυθμό 1,5 ml/kg βάρους σώματος/ώρα για 24 ώρες. Σε περίπτωση δυσανεξίας στη χορήγηση από ερεθισμό της φλέβας του ασθενούς, γινόταν μείωση του ρυθμού σε 1,0 ml/kg βάρους σώματος/ώρα, χωρίς να γίνει διακοπή της έγχυσης.

### ***Παρακολούθηση (Follow up)***

Ο χρόνος παραμονής στη Στεφ. Μονάδα και ο συνολικός χρόνος νοσηλείας στο νοσοκομείο, καταγράφηκε, καθώς και οι τυχόν επιπλοκές κατά τη νοσηλεία (υποτροπή στηθάγχης, νέο έμφραγμα μυοκαρδίου, σοβαρές αρρυθμίες ή καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, θάνατος). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρες υπερηχογράφημα καρδιάς με εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης και υπολογισμό του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας (wall motion score index, WMSI) της αριστερής κοιλίας, τόσο στο πρώτο 24ωρο, όσο και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Οι περισσότεροι ασθενείς υποβλήθηκαν επίσης σε στεφανιαία αγγειογραφία, είτε προ της εξόδου, είτε σε εύλογο χρονικό διάστημα (εντός 15ημέρου μετά το εξιτήριο), και δοκιμασία κόπωσης με τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce, για εκτίμηση υπολειπόμενης ισχαιμίας και διαβάθμιση του κινδύνου.

Σε χρονικό διάστημα 3 ετών περίπου από την εισαγωγή του πρώτου περιστατικού στη μελέτη, έγινε τηλεφωνική επικοινωνία με τους ασθενείς και συμπληρώθηκε ερωτηματολόγιο που αφορούσε κλινικές πληροφορίες αναφορικά με την έκβαση, όπως θάνατο, επανέμφραγμα, επανεισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω στηθάγχης ή για άλλες καρδιακές (καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες) ή αγγειακές (πχ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) αιτίες, επαναιμάτωση και είδος αυτής (αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη).

### ***Στατιστική ανάλυση***

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση.

Η σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με διπαραγοντική ανάλυση της διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA), ενώ η σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών έγινε με τη δοκιμασία  $\chi^2$  και διόρθωση κατά Yates.

Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές με  $p < 0,05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τον Σεπτέμβριο του 2001 έως και τον Μάιο του 2003, εισήχθησαν στη μελέτη συνολικά 48 ασθενείς (38 άνδρες και 10 γυναίκες) ηλικίας από 36 έως 77 ετών (μέση ηλικία  $63 \pm 9,7$  έτη) που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου όπως αναφέρθηκαν παραπάνω και οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε επιπρόσθετα διάλυμα GIK (n=24) είτε τη συνήθη αγωγή (ομάδα ελέγχου, control) (n=24).

**Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και ΗΚΓγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών**

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

| Παράγοντες                                   | GIK (n=24)    | Control (n=24) | P     |
|--|---------------|----------------|-------|
| Ηλικία                                       | 62,88 ± 9,41  | 63,04 ± 10,18  | NS    |
| Άνδρες                                       | 23/24 (95,8%) | 15/24 (62,5%)  | 0,004 |
| Γνωστή Στεφανιαία νόσος                      | 13/24 (54,1%) | 10/24 (41,6%)  | NS    |
| Ιστορικό παλαιού εμφράγματος                 | 6/24 (25%)    | 5/24 (20,8%)   | NS    |
| Ιστορικό αγγειοπλαστικής στα στεφανιαία      | 0/24 (0%)     | 0/24 (0%)      | -     |
| Ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης         | 3/24 (12,5%)  | 4/24 (16,6%)   | NS    |
| Γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια                   | 1/24 (4%)     | 1/24 (4%)      | NS    |
| Προηγούμενο ΑΕΕ                              | 2/24 (8%)     | 1/24 (4%)      | NS    |
| Περιφερική αποφρακτική αρτηρ.                | 4/24 (16,6%)  | 4/24 (16,6%)   | NS    |
| Αρτηριακή Υπέρταση                           | 16/24 (66,6%) | 17/24 (70,8%)  | NS    |
| Σακχαρώδης Διαβήτης                          | 4/24 (16,6%)  | 6/24 (25%)     | NS    |
| Οικογενειακό ιστορικό Στεφ. νόσου            | 3/24 (12,5%)  | 9/24 (37,5%)   | 0,046 |
| Κάπνισμα                                     | 14/24 (58,3%) | 9/24 (37,5%)   | NS    |
| Χοληστερόλη (mg/dl)                          | 221 ± 38      | 229 ± 45       | NS    |
| LDL χοληστερόλη (mg/dl)                      | 150 ± 38      | 152 ± 40       | NS    |
| HDL χοληστερόλη (mg/dl)                      | 45 ± 11       | 44 ± 10        | NS    |
| Τριγλυκερίδια (mg/dl)                        | 122 ± 55      | 164 ± 70       | NS    |
| Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)             | 141 ± 25      | 142 ± 29       | NS    |
| Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)            | 71 ± 15       | 72 ± 17        | NS    |
| Καρδιακή συχνότητα (bpm)                     | 67 ± 9        | 71 ± 12        | NS    |
| Στηθάγχη ηρεμίας (class IIIb κατά Braunwald) | 22/24 (91,6%) | 22/24 (91,6%)  | NS    |
| Κατάσπαση του ST διαστήματος                 | 14/24 (58,3%) | 8/24 (33,3%)   | NS    |
| Αναστροφή του κύματος T                      | 9/15 (60%)    | 9/15 (60%)     | NS    |

Με εξαίρεση το ανδρικό φύλο και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (οριακά στατιστικά σημαντικό), οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους αναφορικά με τα δημογραφικά στοιχεία, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα ΗΚΓγραφικά ευρήματα κατά την προσέλευση, σύμφωνα με τα δεδομένα του Πίνακα 1.

Αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο του συνολικού πληθυσμού των ασθενών που μελετήθηκε το 69% (33/48) ήταν υπέρταστικοί, το 21% (10/48) είχαν Σακχαρώδη Διαβήτη, 23/48 (48%) ήταν καπνιστές και το 25% (12/48) είχε θετικό οικογενειακό ιστορικό Στεφανιαίας νόσου. Η μέση τιμή ολικής, LDL, και HDL χοληστερόλης ήταν 225 mg/dl, 151 mg/dl και 45 mg/dl αντίστοιχα, όμοια για τις δύο ομάδες, με εξαίρεση την τιμή των τριγλυκεριδίων (122 ± 55 mg/dl στο GIK έναντι 164 ± 70 mg/dl στο control, p=0,02). Η κατανομή των παραγόντων κινδύνου ανά εξεταζόμενη ομάδα φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 2. Βιοχημικοί και φλεγμονώδεις δείκτες

| Παράγοντες                     | GIK (n=24)                   | Control (n=24)              | p  |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----|
| Τροπονίνη T                    | 11/24 (45,8%)                | 15/24 (62,5%)               | NS |
| CPK max (mg/dl)                | 583 ± 1140                   | 239 ± 351                   | NS |
| CPK-MB max (mg/dl)             | 57,9 ± 109,8                 | 26,6 ± 35,8                 | NS |
| CRP* (ng/l)                    | 0,67 ± 0,96                  | 0,91 ± 1,1                  | NS |
| WBC (κύτταρα/mm <sup>3</sup> ) | 10,1 ± 2,6 × 10 <sup>3</sup> | 9,6 ± 2,4 × 10 <sup>3</sup> | NS |
| Ινωδογόνο** (mg/dl)            | 389 ± 54                     | 390 ± 81                    | NS |

\* Σε 33/48 ασθενείς, \*\* σε 26/48 ασθενείς

Προηγούμενο ιστορικό Στεφανιαίας νόσου είχαν οι μισοί περίπου ασθενείς [23/48 (48%)], ιστορικό παλαιού εμφράγματος μυοκαρδίου οι 11/48 (23%), ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είχαν 7 ασθενείς (15%) και καρδιακή ανεπάρκεια 2 ασθενείς (4%). Ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου ή περιφερικής αρτηριοπάθειας είχε το 23% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν είχε ιστορικό προηγηθείσας αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αρτηριών.

Η πλειοψηφία των ασθενών προσήλθε με στηθάγχη ηρεμίας [44/48 (92%)] ενώ 18 ασθενείς ανέφεραν στηθαγχικά ενοχλήματα στην κόπωση το προηγούμενο διάστημα προ της εισαγωγής τους. ΗΚΓγραφικές αλλοιώσεις συμβατές με ισχαιμία μυοκαρδίου παρουσίαζε το σύνολο των ασθενών στην εισαγωγή, 22 ασθενείς (46%) είχαν κατάσπαση του ST διαστήματος >1mm, 18 ασθενείς (37%) είχαν αρνητικά κύματα T και άλλες ΗΚΓγραφικές αλλοιώσεις είχαν 8 ασθενείς (17%). Το προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η κλινική εμφάνιση και τα ΗΚΓγραφικά ευρήματα κατά την προσέλευση, δεν διέφεραν μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων (Πίνακας 1).

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, αναφορικά με τους δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης, θετική (+) τροπονίνη T είχε το 54% του συνόλου των ασθενών (11 ασθενείς στην ομάδα του GIK και 15 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου, p=0,24) και τιμή CPK-MB max > 2 φορές του φυσιολογικού, το 23% των ασθενών. Η CRP ήταν διαθέσιμη σε 33 ασθενείς (69%) και ήταν > 1mg/dl σε 8 από αυτούς [8/33 (24%)]. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέγιστες τιμές CPK, CPK-MB και CRP, στο ινωδογόνο και τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) στην εισαγωγή, ανάμεσα στις δύο ομάδες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 3. Φαρμακευτική αγωγή

| Φάρμακα | GIK (n=24) | Control (n=24) | p |
|---------|------------|----------------|---|
|---------|------------|----------------|---|

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

|  |               |               |    |
|--|---------------|---------------|----|
| Ασπιρίνη                               | 24/24 (100%)  | 23/24 (96%)   | NS |
| Κλοπιδογρέλη                           | 12/24 (50%)   | 16/24 (66,6%) | NS |
| Ανταγωνιστής IIb/IIIa                  | 12/24 (50%)   | 8/24 (33,3%)  | NS |
| β- αναστολείς                          | 21/24 (87,5%) | 21/24 (87,5%) | NS |
| Στατίνες                               | 24/24 (100%)  | 22/24 (91,6%) | NS |
| α- MEA                                 | 13/24 (54,1%) | 16/24 (66,6%) | NS |
| Ανταγωνιστές AT <sub>1</sub> υποδοχέων | 4/24 (16,6%)  | 2/24 (8,3%)   | NS |
| Ανταγωνιστές ασβεστίου                 | 8/24 (33,3%)  | 10/24 (41,6%) | NS |
| Νιτρώδη                                | 11/24 (45,8%) | 16/24 (66,6%) | NS |
| Διουρητικά                             | 2/24 (8,3%)   | 5/24 (20,8%)  | NS |

**Πίνακας 4. Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας**

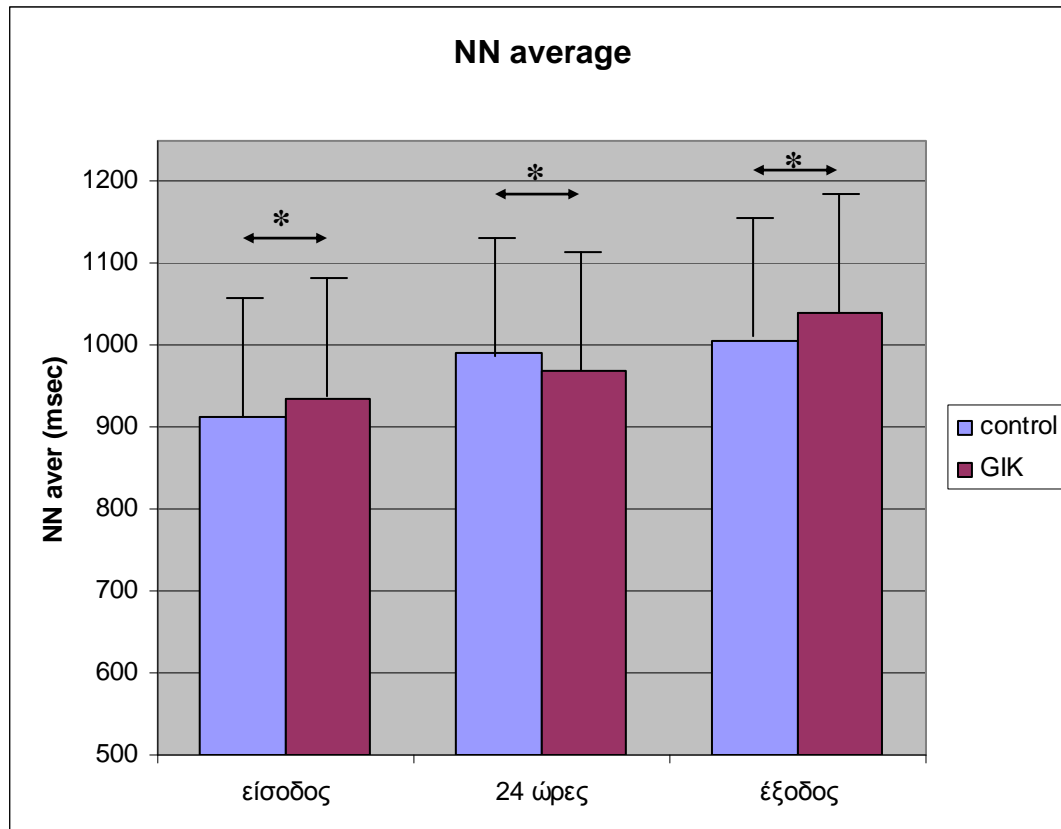
|                        | GIK (n=24) |           |           | Control (n=24) |            |           |
|------------------------|------------|-----------|-----------|----------------|------------|-----------|
|                        | είσοδος    | 24 ώρες   | έξοδος    | είσοδος        | 24 ώρες    | έξοδος    |
| <b>NN</b><br>(msec)    | 934 ± 145  | 970 ± 150 | 1040±137  | 913 ± 145      | 992 ± 138  | 1006±150  |
| <b>SDNN</b><br>(msec)  | 39,3±22,8  | 35,4±19,2 | 33,3±20,6 | 27,6±13,2      | 31,4±15,1  | 30,9±18,7 |
| <b>rMSSD</b><br>(msec) | 25,3±18,6  | 22,3±17,5 | 22,8±16,8 | 16,2 ±7,4      | 22,2±12,2  | 21,7±16,8 |
| <b>LF/HF</b>           | 3,18±2,48  | 4,82±4,5* | 1,99±1,5  | 3,11±2,33      | 1,91±1,87* | 2,12±2,16 |

\* p<0,01 μεταξύ GIK και control

Οι ασθενείς βάσει πρωτοκόλλου αντιμετώπιστηκαν με επιθετική αντιθρομβωτική και αντιθρομβωτική αγωγή που περιελάμβανε ασπιρίνη και XMB ηπαρίνη (ενοξαπαρίνη) υποδόρια, για το σύνολο των ασθενών, κλοπιδογρέλη έλαβαν 28 ασθενείς (58%) και οι υπόλοιποι 20 ασθενείς (42%) έλαβαν ενδοφλέβιο ανταγωνιστή των IIb/IIIa υποδοχέων των αιμοπεταλίων (επιτιμπατίδη ή τιροφιμπάνη), β- αναστολείς (88%), α-MEA ή ATI-2 (73%) και στατίνη το 96% των ασθενών. Η υπόλοιπη αγωγή ήταν νιτρώδη (56%), ανταγωνιστές ασβεστίου (38%) και διουρητικά (15%) που προστέθηκαν αναλόγως της περίπτωσης και της κρίσης του θεράποντος ιατρού. Δεν υπήρχε διαφορά στην θεραπεία ανάμεσα στην ομάδα του GIK και το control, όπως φαίνεται και στα δεδομένα του Πίνακα 3.

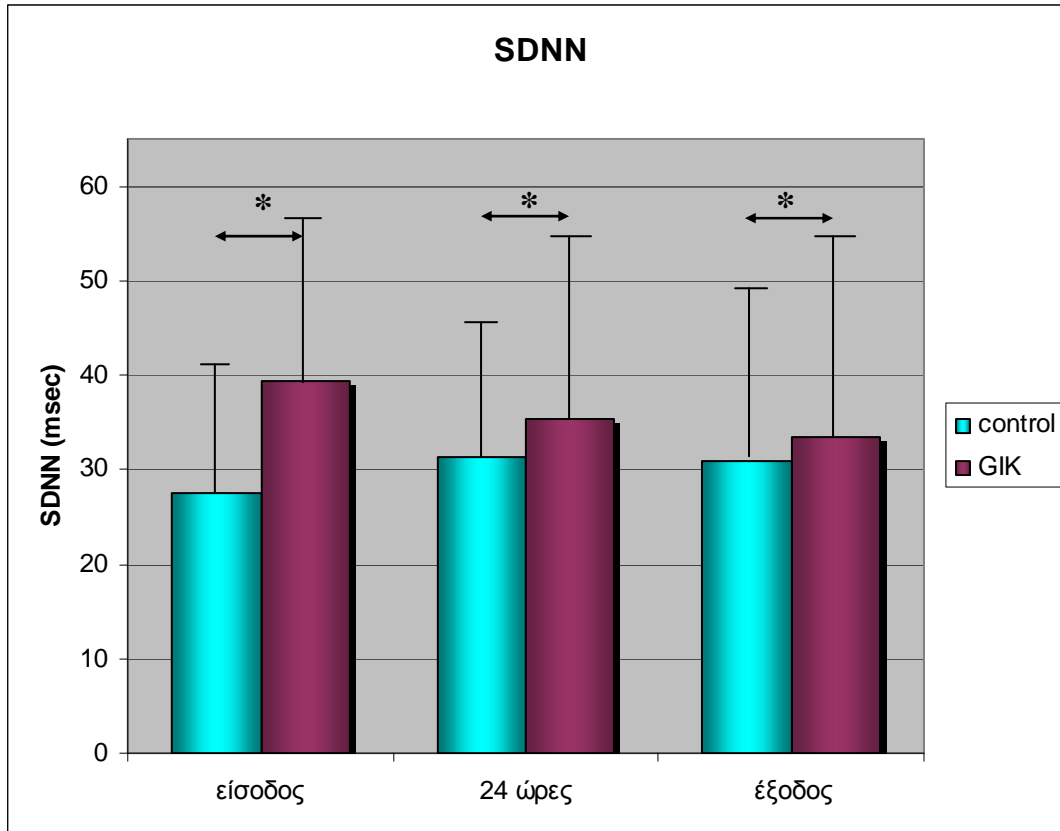
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο του χρόνου (NN, SDNN, rMSSD), και στο πεδίο των συχνοτήτων (LF/HF) για τις δύο ομάδες φαίνεται στον Πίνακα 4, ενώ οι μεταβολές των παραμέτρων της ΜΚΣ σε συνάρτηση με το χρόνο, συγκριτικά για τις δύο ομάδες, φαίνονται στα σχήματα 1-4. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους, αναφορικά με τους διάφορους δείκτες της ΜΚΣ κατά την είσοδο. Στις 24 ώρες, ο δείκτης LF/HF ήταν χαμηλότερος στην ομάδα control έναντι του GIK ( $1,91 \pm 1,87$  έναντι  $4,82 \pm 4,5$ ,  $p < 0,01$ ), εύρημα το οποίο δεν διατηρήθηκε στην έξοδο, κατά την οποία δεν υπήρχε διαφορά στατιστικά σημαντική, σε καμία παράμετρο της ΜΚΣ, ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες.

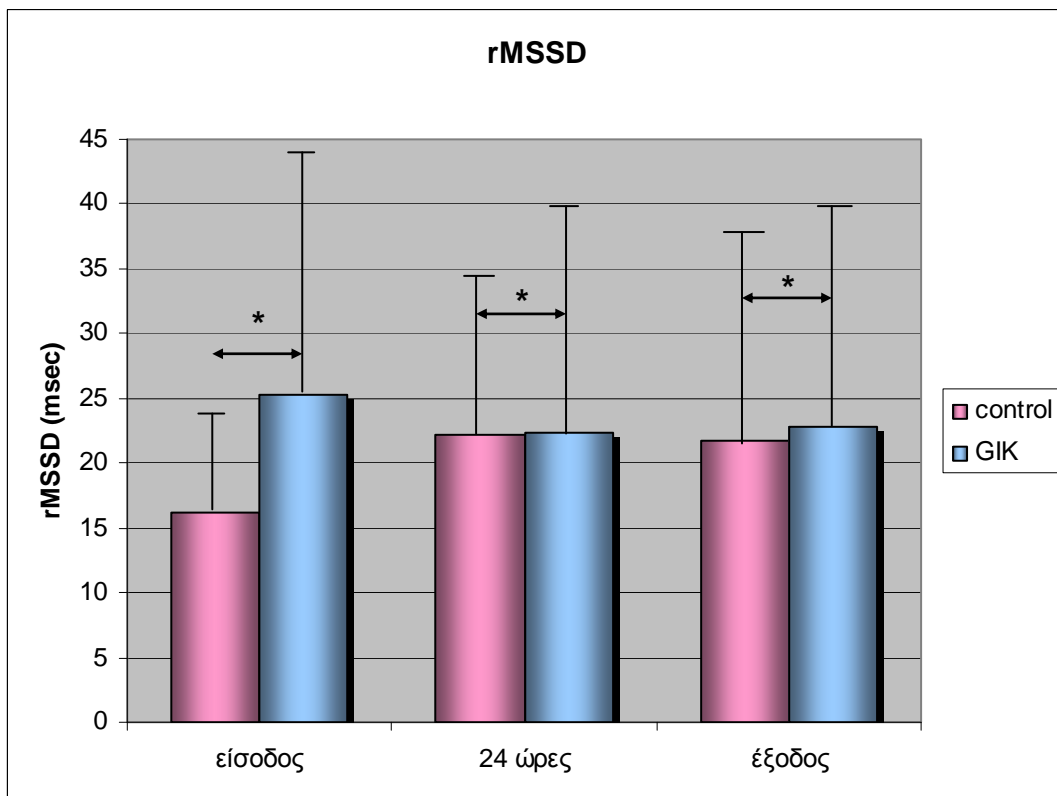


**Σχήμα 1.** Σύγκριση των μεταβολών του μέσου όρου των NN διαστημάτων ανάμεσα στην ομάδα του GIK και το control (\*:  $p=NS$ )

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

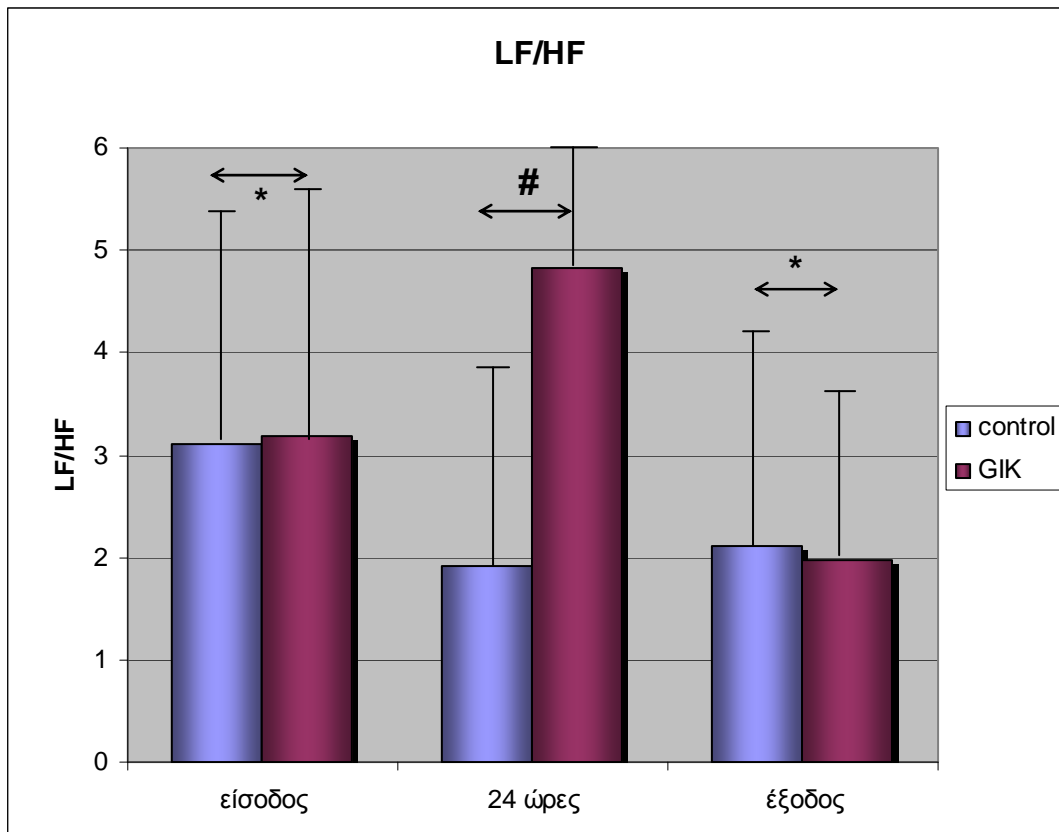


**Σχήμα 2.** Σύγκριση των μεταβολών του SDNN ανάμεσα στην ομάδα του GIK και το control (\*:  $p=NS$ )



**Σχήμα 3.** Σύγκριση των μεταβολών του δείκτη rMSSD ανάμεσα στην ομάδα του GIK και το control (\*:  $p=NS$ )





**Σχήμα 4.** Σύγκριση των μεταβολών του δείκτη LF/HF ανάμεσα στην ομάδα του GIK και το control ( \*:  $p=NS$ , #:  $p<0,01$ )

Κατά την νοσηλεία τους, 28 ασθενείς (58%) υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης με τροποποιημένο πρωτόκολλο Bruce, και εξ' αυτών 19/28 (68%) εμφάνισαν θετική (συμπτωματική ή ΗΚΓγραφικά θετική) δοκιμασία (9 ασθενείς στην ομάδα του GIK και 10 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου,  $p=0,68$ ) χωρίς επιπλοκές, πλην ήπιων αρρυθμιών (28%) (Πίνακα 5).

**Πίνακας 5.** Αγγειογραφικά και ευρήματα από τη δοκιμασία κόπωσης

|   | GIK (n=24)       | Control (n=24)   | p  |
|---|------------------|------------------|----|
| Αριθμός αγγείων με στένωση $\geq 50\%$ στη στεφανιογραφία * | 2,2 $\pm$ 0,9    | 2,1 $\pm$ 1,2    | NS |
| Στεφανιαία νόσος 3 αγγείων                                  | 9/20 (45%)       | 10/21 (47,6 %)   | NS |
| Κλάσμα εξώθησης αρ. κοιλίας**                               | 52,2 $\pm$ 4,6 % | 52,5 $\pm$ 8,6 % | NS |
| (+) Δοκιμασία κόπωσης***                                    | 10/14 (71,4 %)   | 9/14 (64,2 %)    | NS |

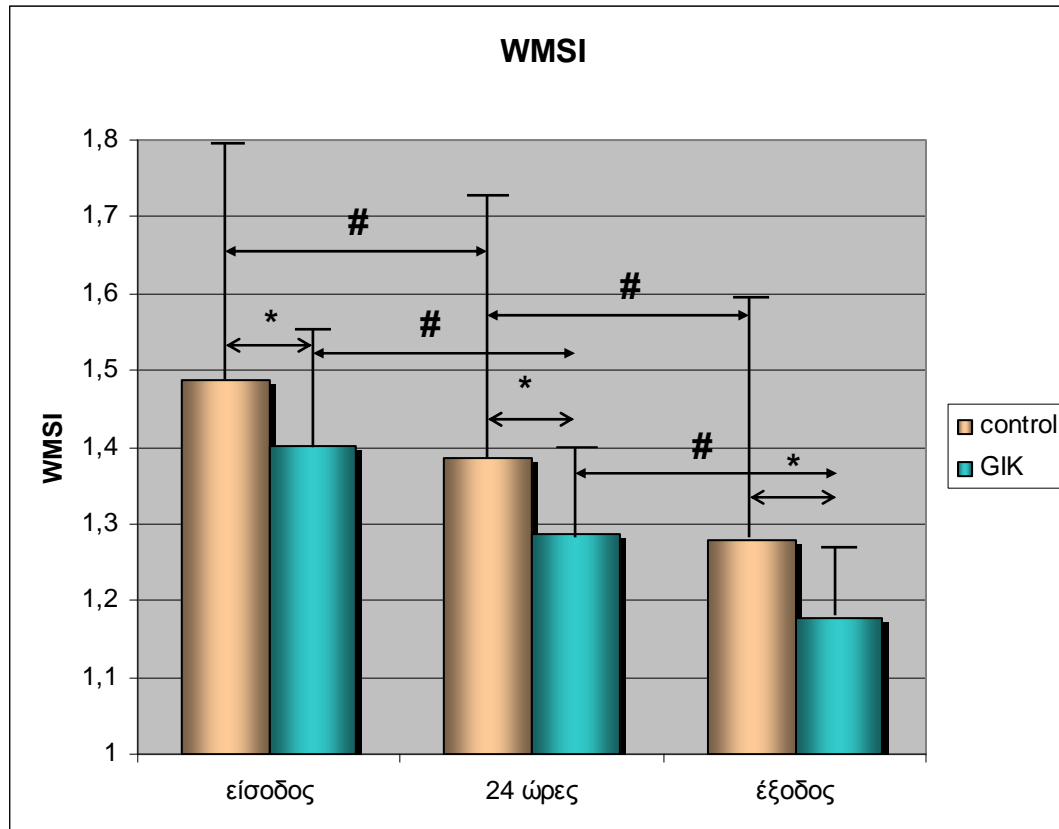
\* σε 41/48 ασθενείς, 21 στην ομάδα control και 20 στην ομάδα του GIK

\*\* υπερηχογραφικό ή αγγειογραφικό κλάσμα εξώθησης της αρ. κοιλίας

\*\*\* σε 28/48 ασθενείς, 14 ασθενείς για την κάθε ομάδα

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στεφανιαία αγγειογραφία και κοιλιογραφία διενεργήθηκε σε 41 από τους 48 ασθενείς (85%),  $7,5 \pm 4$  ημέρες από την εισαγωγή και έδειξε νόσο 1 αγγείου σε 11 ασθενείς (27%), νόσο 2 αγγείων σε 9 ασθενείς (22%), νόσο 3 αγγείων σε 16 ασθενείς (39%) και νόσο στελέχους σε 3 ασθενείς (7%) ενώ 2 ασθενείς (4%) είχαν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Το μέσο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας δεν διέφερε στις δύο ομάδες ( $52,5 \pm 8,6\%$  και  $52,2 \pm 4,6\%$  στην ομάδα ελέγχου και GIK αντίστοιχα), όπως και η έκταση της στεφανιαίας νόσου αγγειογραφικά ( νόσος  $2,17 \pm 1,0$  αγγείων, και νόσος τριών αγγείων 47,6% έναντι 45%,  $p=0,86$ , αντίστοιχα) (Πίνακας 5).



\* :  $p=NS$ , # :  $p<0,01$

|                                   | GIK (n=24)    | Control (n=24) | p  |
|-----------------------------------|---------------|----------------|----|
| <b>WMSI<sub>1</sub> (εισόδου)</b> | 1,40 ± 0,14   | 1,48 ± 0,39    | NS |
| <b>WMSI<sub>2</sub> (24 ώρες)</b> | 1,28 ± 0,12*  | 1,38 ± 0,35*   | NS |
| <b>WMSI<sub>3</sub> (έξοδος)</b>  | 1,17 ± 0,09** | 1,27 ± 0,32**  | NS |

\*  $p<0,01$ , WMSI<sub>2</sub> vs WMSI<sub>1</sub>, \*\*  $p<0,01$ , WMSI<sub>3</sub> vs WMSI<sub>2</sub> και WMSI<sub>3</sub> vs WMSI<sub>1</sub>

**Σχήμα 5.** Μεταβολή του δείκτη WMSI σχέση με το χρόνο στην ομάδα του GIK και την ομάδα ελέγχου

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Υπερηχογραφικά, η συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας, όπως εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του δείκτη της τμηματικής τοιχωματικής κινητικότητας της αριστερής κοιλίας (WMSI) βελτιώθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες, τόσο στις 24 ώρες σε σχέση με την είσοδο στη μελέτη ( $1,38 \pm 0,35$  έναντι  $1,48 \pm 0,39$ ,  $p < 0,01$  για το control, και  $1,28 \pm 0,12$  έναντι  $1,40 \pm 0,14$ ,  $p < 0,01$  για το GIK), όσο και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο σε σχέση με τις προηγούμενες ( $1,27 \pm 0,32$ ,  $p < 0,01$  για το control, και  $1,17 \pm 0,09$ ,  $p < 0,01$  για το GIK), δεν διέφεραν όμως μεταξύ τους, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, σε κανένα χρονικό σημείο (Σχήμα 5)

Οι ασθενείς σταθεροποιήθηκαν σε κατά μέσο όρο  $1.3 \pm 1$  ημέρες από την εισαγωγή, ο μέσος χρόνος παραμονής στην Στεφ. Μονάδα ήταν  $3 \pm 0.9$  ημέρες και ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν  $7.7 \pm 2$  ημέρες, παρόμοιος για τις δύο ομάδες.

**Πίνακας 6. Ενδονοσοκομειακά συμβάντα και επιπλοκές**

| Συμβάντα  | GIK (n=24)    | Control (n=24) | p  |
|---|---------------|----------------|----|
| <b>Θάνατος - Καρδιογενές shock - Καρδιακή ανακοπή</b> | 0/24          | 0/24           | NS |
| <b>Q έμφραγμα</b>                                     | 1/24          | 0/24           | NS |
| <b>Σοβαρές αρρυθμίες</b>                              | 1/24          | 2/24           | NS |
| <b>Υποτροπή στηθάγχης</b>                             | 4/24          | 4/24           | NS |
| <b>Αιμορραγίες</b>                                    | 1/24          | 2/24           | NS |
| <b>Φλεβίτιδα</b>                                      | 3/24          | 1/24           | NS |
| <b>Άλλες επιπλοκές</b>                                | 2/24          | 2/24           | NS |
| <b>Χρόνος νοσηλείας στη Σ/Μ (ημέρες)</b>              | $2,8 \pm 0,4$ | $3,1 \pm 1,2$  | NS |
| <b>Χρόνος νοσηλείας συνολικά (ημέρες)</b>             | $8,0 \pm 2,5$ | $7,0 \pm 1,2$  | NS |
| <b>Χρόνος έως τη σταθεροποίηση (ημέρες)</b>           | $1,1 \pm 0,3$ | $1,4 \pm 1,2$  | NS |

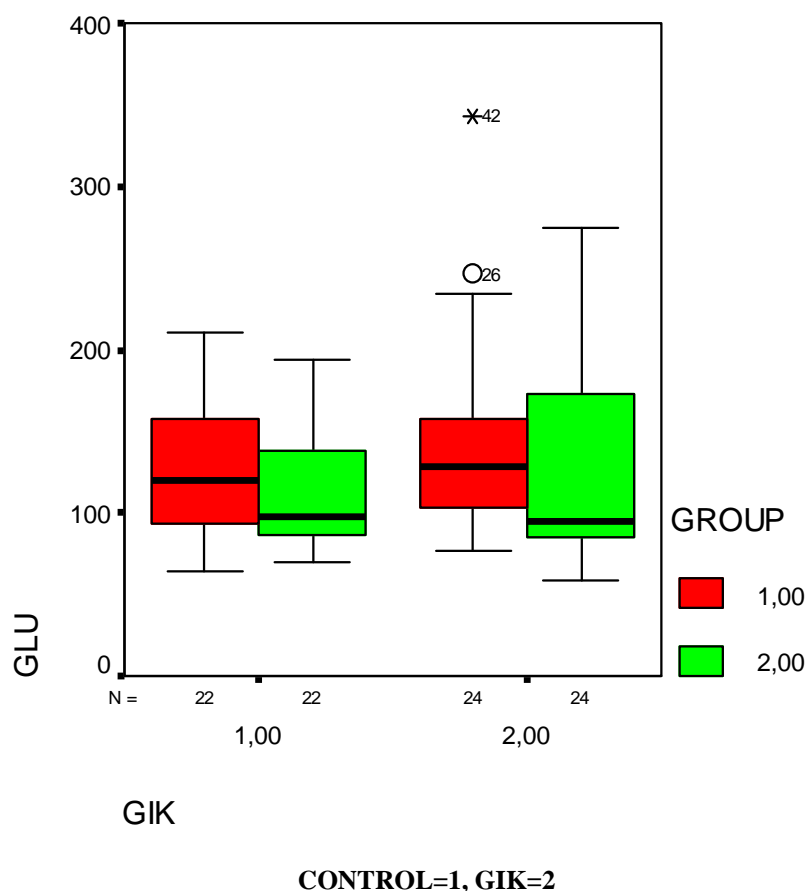
Κατά την νοσηλεία των ασθενών δεν σημειώθηκε ενδονοσοκομειακός θάνατος, καρδιακή ανακοπή (arrest) ή καρδιογενής καταπληξία (shock). Υποτροπή της στηθάγχης παρατηρήθηκε σε 8 ασθενείς (17%) (από 4 ασθενείς για την κάθε ομάδα), εξέλξη σε έμφραγμα με ανάσπαση του ST σε 1 ασθενή (2%) και μείζονες αρρυθμίες σε 3 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες αιμορραγίες. Δεν διαπιστώθηκαν συμπτώματα υπερφόρτωσης υγρών από την χορήγηση του διαλύματος GIK που να απαιτούν την λήψη μέτρων ή χορήγηση διουρητικών, σημειώθηκαν όμως 4 περιπτώσεις τοπικής φλεβίτιδας (σε 3 ασθενείς του GIK έναντι 1 στο control) στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης, οι οποίες όμως ήταν ήπιες και δεν χρειάστηκε

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

διακοπή της θεραπείας, αντιμετωπίστηκαν δε εύκολα με μείωση του ρυθμού χορήγησης ή αλλαγή φλεβικής γραμμής. (Πίνακας 6)

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, στα επίπεδα της γλυκόζης του ορού ανάμεσα στην ομάδα του GIK και την ομάδα ελέγχου κατά την τυχαιοποίηση (τιμή γλυκόζης πλάσματος  $142,6 \pm 60,9$  mg/dl έναντι  $124,7 \pm 38,2$  mg/dl,  $p= 0,24$  αντίστοιχα), και 24 ώρες μετά (τιμή γλυκόζης πλάσματος  $129,2 \pm 66,1$  mg/dl έναντι  $110,1 \pm 35,8$  mg/dl,  $p= 0,23$  αντίστοιχα)(Σχήμα 6).

| Γλυκόζη ορού (mg/dl) | 0 h              | 24h              |
|----------------------|------------------|------------------|
| Control              | $124,7 \pm 38,2$ | $110,1 \pm 35,8$ |
| GIK                  | $142,6 \pm 60,9$ | $129,2 \pm 66,1$ |



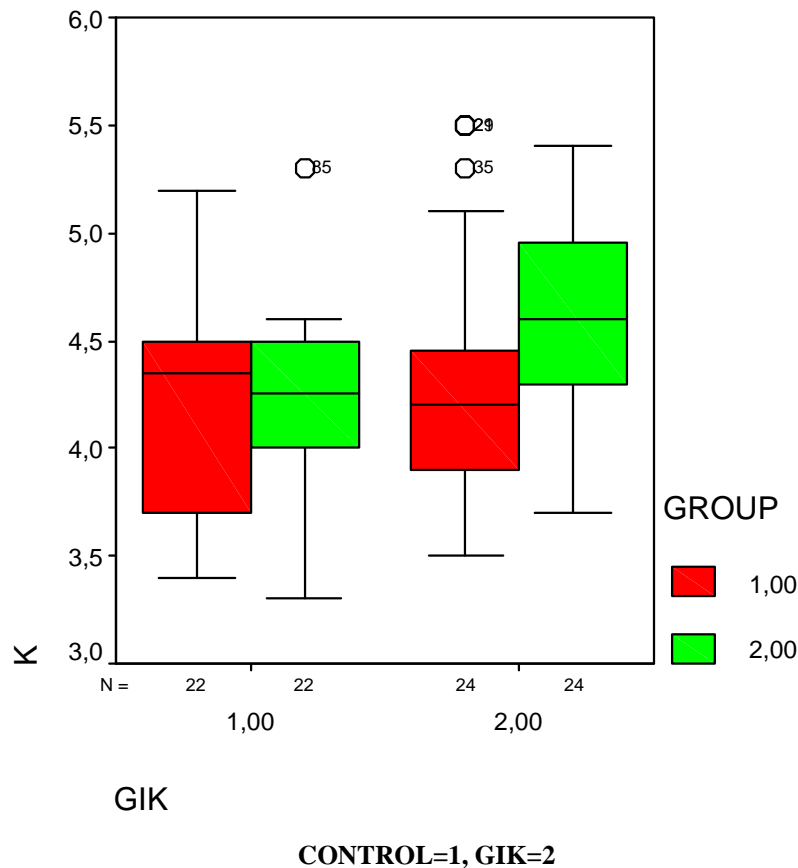
**Σχήμα 6 :** Σύγκριση των επιπέδων της γλυκόζης ορού ανάμεσα στις δύο ομάδες, στην εισαγωγή και στις 24 ώρες

Ομοίως, κατά την είσοδο στη στεφανιαία μονάδα, δεν υπήρχαν μείζονες διαφορές στα επίπεδα του καλίου του πλάσματος ανάμεσα στις δύο ομάδες (τιμή καλίου πλάσματος  $4,19 \pm 0,48$  στην ομάδα control, έναντι  $4,29 \pm 0,56$  στην ομάδα του GIK,  $p= 0,52$ ). Στις 24 ώρες όμως, το κάλιο του ορού στους ασθενείς που έλαβαν το διάλυμα GIK, διέφερε έναντι της ομάδας ελέγχου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (τιμή  $K^+$  πλάσματος  $4,63 \pm 0,43$  έναντι  $4,20 \pm 0,41$  αντίστοιχα,  $p< 0,05$ ) (Σχήμα 7). Σοβαρή υπερκαλιαιμία πάντως, που να χρειάστηκε διακοπή της χορήγησης του

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

διαλύματος GIK, δεν παρατηρήθηκε, όπως δεν παρατηρήθηκε και υπογλυκαιμία σε κανένα ασθενή.

| Κάλιο ορού<br>(mEq/L) | 0 h         | 24h          |
|-----------------------|-------------|--------------|
| <b>Control</b>        | 4,19 ± 0,48 | 4,20 ± 0,41  |
| <b>GIK</b>            | 4,29 ± 0,56 | 4,63 ± 0,43* |



**Σχήμα 7 :** Σύγκριση των επιπέδων του καλίου πλάσματος ανάμεσα στις δύο ομάδες, στην εισαγωγή και στις 24 ώρες (\*  $p < 0,05$ ).

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (follow up) που έγινε τηλεφωνικά (μέσος χρόνος παρακολούθησης 27 μήνες με διακύμανση από 16 έως 36 μήνες) δεν χάθηκε κανένας ασθενής. Συνέβησαν 2 θάνατοι (από έναν για την κάθε ομάδα), ο πρώτος 10 ημέρες μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο, κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη και ο δεύτερος 13 μήνες μετά, από καρκίνο). Ένας ασθενής (GIK) υπέστη έμφραγμα, υποτροπή της στηθάγχης συνέβη σε 6 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 3 ασθενείς στην ομάδα του GIK, επανεισαγωγές στο Νοσοκομείο συνέβησαν στο 17% (5 και 3 ασθενείς αντίστοιχα) και εμφάνιση νέας καρδιακής ανεπάρκειας σε 2 ασθενείς (4%)(όλα στατιστικά μη σημαντικά). Συνολικά 25 ασθενείς (52%) υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναιμάτωσης των στεφανιαίων (13 ασθενείς στην ομάδα του GIK και 12 ασθενείς

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

στο control), από τους οποίους 13 έκαναν αορτοστεφανιαία παράκαμψη (27%) και 12 (25%) αγγειοπλαστική των στεφανιαίων,  $13 \pm 12$  μήνες από την έξοδο. (Πίνακας 7)

**Πίνακας 7. Παρακολούθηση (follow up)**

| <b>Συμβάντα</b>  | <b>GIK (n=24)</b> | <b>Control (n=24)</b> | <b>p</b> |
|--|-------------------|-----------------------|----------|
| <b>Διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)</b>                     | 27,3 $\pm$ 5,6    | 26,7 $\pm$ 6,0        | NS       |
| <b>Θάνατος</b>   | 1/24              | 1/24                  | NS       |
| <b>Έμφραγμα μυοκαρδίου</b>                                 | 1/24              | 0/24                  | NS       |
| <b>Καρδιακή ανεπάρκεια</b>                                 | 0/24              | 2/24                  | NS       |
| <b>Υποτροπή στηθάγχης</b>                                  | 3/24              | 6/24                  | NS       |
| <b>Εισαγωγή στο Νοσοκομείο για καρδιολογικά προβλήματα</b> | 3/24              | 5/24                  | NS       |
| <b>Εισαγωγή στο Νοσοκομείο για αγγειολογικά προβλήματα</b> | 0/24              | 3/24                  | NS       |
| <b>Αγγειοπλαστική των στεφανιαίων (PTCA)</b>               | 7/24              | 5/24                  | NS       |
| <b>Αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG)</b>                    | 6/24              | 7/24                  | NS       |



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η προσθήκη ενός μεταβολικού διαλύματος, του διαλύματος γλυκόζης- ινσουλίνης- καλίου (GIK), σαν επιπρόσθετη θεραπεία, σε ασθενείς που προσέρχονται με οξεία στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, έχει ένα ουδέτερο αποτέλεσμα αναφορικά με την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως αυτή εκτιμήθηκε από την ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) στο πεδίο των συχνοτήτων, με τον υπολογισμό του δείκτη LF/HF. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιήθηκε σαν ο κύριος δείκτης εκτίμησης της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, γιατί έχει προταθεί από πολλούς ότι αντιπροσωπεύει με τον καλύτερο τρόπο, την αμοιβαία ανταγωνιστική δράση των δύο σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (συμπαθητικού, παρασυμπαθητικού).

### ***Προηγούμενες μελέτες με τη χρήση του διαλύματος GIK στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα***

Η πρώτη ελεγχόμενη κλινική μελέτη θνητότητας με το διάλυμα GIK, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δημοσιεύθηκε το 1965 από τον Mittra et al,<sup>211</sup> τα αποτελέσματα της δε ήταν αρκετά υποσχόμενα. Έκτοτε, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 60 και 70, πραγματοποιήθηκαν διαφορές μικρές κλινικές μελέτες με το διάλυμα GIK, με αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα και μεθοδολογικά προβλήματα, όπως μικροί αριθμοί ασθενών, διαφορετικές δόσεις, ποικίλος χρόνος έναρξης και διάρκειας χορήγησης του διαλύματος GIK από την έναρξη της συμπτωματολογίας, καθώς και ετερογενείς πληθυσμοί ασθενών. Επιπρόσθετα, το πλείστο των μελετών αυτών, πραγματοποιήθηκαν στην προ-θρομβολυτική εποχή.<sup>212</sup>

Ο ρόλος του διαλύματος GIK στα οξεία ισχαιμικά σύνδρομα, ανασκοπήθηκε σε μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 1997.<sup>213</sup> Στη μετα-ανάλυση αυτή που συμπεριέλαβε 1932 ασθενείς που συμμετείχαν σε 9 τυχαιοποιημένες μελέτες, και συμπεριέλαβε συνολικά 354 θανάτους, παρατηρήθηκε μιας στατιστικά πολύ σημαντική και κλινικά ενδιαφέρουσα ελάττωση της θνητότητας κατά 28% (95% CI: 14-83, P=0.004), από την χορήγηση του διαλύματος. Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο αυτής της ανάλυσης, ήταν ότι το θεραπευτικό όφελος του GIK ήταν ακόμα μεγαλύτερο (ελάττωση της θνητότητας κατά 48%), όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις 4 μελέτες που χρησιμοποίησαν τις υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις του διαλύματος GIK (διάλυμα Rackley). Σε απόλυτους αριθμούς, το όφελος από τη χορήγηση του GIK ήταν 49 ζώες να σώθηκαν στους 1000 ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες και αφορούσαν κυρίως φλεβίτιδα στη θέση της ενδοφλέβιας χορήγησης, λιγότερο συχνά υπερκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και υπερφόρτωση με υγρά.

Επειδή το πλείστο των μελετών αυτών διεξήχθησαν στην προθρομβολυτική εποχή, θεωρήθηκε ότι το όφελος της θεραπείας με το GIK μπορεί να μικρότερο στη σύγχρονη επιθετική προσέγγιση της θεραπείας του οξέος εμφράγματος με την ινωδολυτική αγωγή. Στα πλαίσια αυτά διενεργήθηκε η Λατινοαμερικανική, πιλοτική μελέτη ECLA (Estudios Cardiológicos Latino America)<sup>214</sup>, η πρώτη ελεγχόμενη κλινική μελέτη χορήγησης του GIK στην θρομβολυτική εποχή (μετά τη DIGAMI,



που αφορούσε τη χορήγηση τροποποιημένου διαλύματος γλυκόζης-ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς). Στη μελέτη αυτή, 407 ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα, που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε υψηλή δόση (HD) GIK ( $n=135$ ), είτε σε χαμηλή δόση (LD) GIK ( $n=133$ ), είτε στη συνήθη αγωγή ( $n=139$ ). Κατά την ανάλυση των δεδομένων, τα δύο σκέλη του GIK συνδυάστηκαν και η σύγκριση των αποτελεσμάτων έγινε μεταξύ του GIK και της συνήθους αγωγής. Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών, που αντιπροσώπευε όλο το φάσμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, παρατηρήθηκε μία τάση ελάττωσης των ενδονοσοκομειακών ανεπιθύμητων συμβάντων σε αυτούς που έλαβαν το διάλυμα GIK. Μεταξύ των 252 (61,9%) ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάρταση του ST διαστήματος που υποβλήθηκαν σε θεραπεία επαναιμάτωσης (ινωδολυτική θεραπεία ή πρωτογενή αγγειοπλαστική), η χορήγηση του GIK συνοδεύτηκε από μια σημαντική ελάττωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας κατά 66% ( $p=0,008$ ). Συμπερασματικά, η μελέτη ECLA έδειξε ότι όφελος από την χορήγηση του διαλύματος GIK στο OEM, αναμένεται σ' αυτούς που υποβάλλονται σε κάποιας μορφής θεραπεία επαναιμάτωσης.

Σε μια νεώτερη μετα-ανάλυση από τον Yusuf και συν.<sup>215</sup> που δημοσιεύθηκε το 2004 και συμπεριέλαβε το σύνολο των μελετών που δημοσιεύθηκαν έως τότε (σε σύνολο 16 μελετών και περίπου 5000 ασθενών), διαπιστώθηκε μία ελάττωση της θνητότητας από τη χορήγηση του GIK κατά 18%, στατιστικά σημαντική ( $p=0,03$ ), με ευρεία όμως διακύμανση. Το όφελος φάνηκε δε να είναι περισσότερο σημαντικό, με μια ελάττωση της θνητότητας κατά 30%, ( $p=0,02$ ), όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν οι υψηλές δόσεις του διαλύματος GIK.

Οι μελέτες DIGAMI I και II αναφέρονται στη βιβλιογραφία σαν μελέτες που σχετίζονται με την χορήγηση του διαλύματος GIK στα ΟΣΣ κατά έμμεσο τρόπο, μιας και χρησιμοποιήθηκε τροποποιημένο διάλυμα γλυκόζης-ινσουλίνης, αποκλειστικά σε διαβητικούς ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα τους κατ' άλλους δε, απλά τονίζουν τη σημασία της αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης στην πρόγνωση των διαβητικών ασθενών με OEM.

Η Σουηδική μελέτη DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction),<sup>216</sup> σχεδιάστηκε με σκοπό να ελέγξει αν η πρόιμη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης-ινσουλίνης, ακολουθούμενη από υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών, έναντι της συνήθους αγωγής, σε ασθενείς με διαβήτη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θα επηρέαζε ευνοϊκά την πρόγνωση. Μελετήθηκαν 620 διαβητικοί ασθενείς με OEM (οι μισοί από αυτούς έλαβαν ινωδολυτική αγωγή με στρεπτοκινάση), 306 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν έγχυση ινσουλίνης- γλυκόζης στην οξεία φάση και ακολούθως επανειλημμένες δόσεις ινσουλίνης υποδόρια, και 314 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη συμβατική θεραπεία. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν μια σημαντική ελάττωση της ολικής θνητότητας κατά 29%, στον ένα χρόνο παρακολούθησης στην ομάδα της ινσουλίνης έναντι της συνήθους αγωγής (18,6% vs 26,1%,  $p=0,027$ ). Στους 3 μήνες παρακολούθησης, υπήρξε μόνο μία τάση για ελάττωση της θνητότητας, η θνητότητα ήταν 12,4% στην ομάδα της ινσουλίνης, έναντι 15,6% της ομάδας ελέγχου (στατιστικά μη σημαντική,  $p=NS$ ). Ωστόσο, η ελάττωση της θνητότητας ήταν περισσότερο εμφανής στην υποομάδα των ασθενών χαμηλού κινδύνου, χωρίς προηγούμενη ινσουλινοθεραπεία (θνητότητα στους 3 μήνες 6,5% έναντι 13,5% του control, σχετική ελάττωση 52%,  $p=0,046$ ), και στο 1 έτος παρακολούθησης (8,6% έναντι 18% αντίστοιχα, σχετική ελάττωση 52%,  $p=0,020$ ).

Η μελέτη DIGAMI 2 πάντως, δεν επιβεβαίωσε τα ευνοϊκά ευρήματα της πρώτης μελέτης.<sup>217</sup> Η μελέτη αυτή συνέκρινε 3 στρατηγικές θεραπείας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II, μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου: α) Ομάδα 1-χορήγηση διαλύματος γλυκόζης-ινσουλίνης για 24 ώρες και ακολούθως μακροχρόνια χορήγηση ινσουλίνης υποδορίως (n =474), β) Ομάδα 2-χορήγηση διαλύματος γλυκόζης-ινσουλίνης για 24 ώρες και ακολούθως συμβατική αγωγή (n =473), και γ) Ομάδα 3-συμβατική αγωγή από την αρχή (n =306). Πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η σύγκριση της ολικής θνησιμότητας μεταξύ των ομάδων 1 και 2, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 2 έτη. Η γλυκόζη νηστείας και η HbA1c, δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν ότι δεν υπήρξε διαφορά στην θνησιμότητα σε καμία από τις ομάδες που συγκρίθηκαν, όπως και στη θνητότητα (εκφρασμένη ως μη θανατηφόρα επανεμφράγματα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) μεταξύ των ομάδων. Η μελέτη απέτυχε να δείξει οφέλη από την οξεία έναρξη μακροχρόνιας ινσουλινοθεραπείας έναντι της συμβατικής αγωγής, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II και έμφραγμα μυοκαρδίου, για τα ίδια επίπεδα ρύθμισης του σακχάρου ορού.

Οι αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της ινσουλίνης σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν υπεύθυνες για την ελάττωση της αύξησης της CRP και του αμυλοειδούς Α του ορού κατά 40% και 50% αντίστοιχα, εντός 24 ωρών από τη χορήγηση μικρών δόσεων ινσουλίνης, έναντι της ομάδας ελέγχου.<sup>218</sup> Οι προφλεγμονώδεις και οξειδωτικές δράσεις της γλυκόζης καθώς και η σημασία της γλυκαιμικής κατάστασης των ασθενών κατά την επέλευση ενός οξέος ισχαιμικού συμβάντος, παρουσία ή όχι διαβήτη, στην πρόγνωση των ασθενών αυτών, έχει γίνει κατανοητή τον τελευταίο καιρό, από διάφορες κλινικές παρατηρήσεις.<sup>219,220</sup> Τα ευεργετικά αποτελέσματα της οξείας χορήγησης ινσουλίνης στις καταστάσεις αυτές, φαίνεται να υπάρχουν μόνο με την επίτευξη ευγλυκαιμικής κατάστασης. Στη μελέτη CREATE-ECLA, το αρνητικό αποτέλεσμα από την χορήγηση του διαλύματος GIK στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, πιθανόν να σχετίζεται με την παρατηρούμενη αύξηση της γλυκόζης του ορού από το κατώτερο στο ανώτερο τεταρτημόριο επιπέδου γλυκόζης ορού, για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ενεργό θεραπεία.

Η μελέτη POL-GIK ήταν μια μελέτη με αρνητικό αποτέλεσμα για το GIK, δημοσιεύτηκε το 1999 και σχεδιάστηκε να ελέγξει την υπόθεση αν οι χαμηλές δόσεις του διαλύματος GIK σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, θα προσέφεραν ένα όφελος αναφορικά με την επιβίωση.<sup>221</sup> Ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 954 ασθενείς με OEM, που τυχαιοποιήθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, είτε σε χαμηλή δόση GIK (0,8U ινσουλίνης/ώρα), είτε σε placebo. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα όταν διαπιστώθηκε στην προκαταρκτική ανάλυση, μια στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας στις 35 μέρες, στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το GIK, με 44 θανάτους στην ομάδα του GIK, έναντι 22 θανάτων στην ομάδα control (8,9% vs 4,8%, p=0,01), αν και η διαφορά οφειλόταν σε θανάτους μη καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Οι ερευνητές, συμπέραναν ότι οι χαμηλές δόσεις GIK, όπως αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, δεν βελτιώνουν την επιβίωση και την κλινική πορεία των ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Αναφέρεται ότι η δόση της ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκε στην POL-GIK, ήταν πολύ μικρότερη (85%), από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στις DIGAMI και ECLA-GIK, και αποδόθηκε σε αυτό το λόγο η απουσία οφέλους από την εφαρμοζόμενη θεραπεία.

Με βάση το εύρημα της μελέτης ECLA ότι η θεραπεία με GIK συνοδεύεται από βελτίωση της πρόγνωσης, μόνο στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία

επαναιμάτωσης,<sup>222</sup> και γνωρίζοντας ότι η καλύτερη θεραπεία επαναιμάτωσης είναι η πρωτογενής αγγειοπλαστική, σχεδιάστηκαν οι μελέτες REVIVAL και GIPS 1 και 2, με στόχο να διερευνηθούν αν η προσθήκη του GIK, σε ασθενείς με OEM που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, βελτιώνει τη μυοκαρδιακή βιωσιμότητα ή μειώνει την θνητότητα, αντίστοιχα.

Στη Γερμανική μελέτη REVIVAL (Reevaluation of Intensified Venous Metabolic Support for Acute Infarct Size Limitation),<sup>223</sup> 312 ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν είτε στη ομάδα του GIK, είτε στην ομάδα control. Αντικείμενο της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί, η επίδραση του διαλύματος GIK στη βελτίωση της διάσωσης του μυοκαρδίου μετά από θεραπεία επαναιμάτωσης (στο 90% εφαρμόστηκε PCI). Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης, ο δείκτης μυοκαρδιακής διάσωσης [οριζόμενος ως το ποσοστό του αρχικού ελλείμματος πλήρωσης (SPECT) που διασώθηκε τελικά] δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (0,50 vs 0,48,  $p=0,96$ ), ούτε η επιβίωση στους 6 μήνες. Από την ανάλυση των υποομάδων, φάνηκε ότι η θεραπεία με GIK, σχετίστηκε με αυξημένη μυοκαρδιακή διάσωση μόνο στους διαβητικούς ασθενείς.

Η μελέτη GIPS (Glucose Insulin Potassium Study)<sup>224</sup> συνέκρινε τη χορήγηση GIK, έναντι της συνήθους αγωγής, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου που υποβάλλονται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 940 ασθενείς με OEM, παρατηρήθηκε δε μία τάση μόνο για ελάττωση της θνητότητας στις 30 ημέρες, στην ομάδα που έλαβε το GIK (4,8%), έναντι της συνήθους αγωγής (5,8%). Στην υποομάδα των ασθενών [856 ασθενείς (91%)] χωρίς σημεία καρδιακής ανεπάρκειας (Killip class I), παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική ελάττωση της θνητότητας στις 30 μέρες κατά 28%, στην ομάδα του GIK, έναντι του control (1,2% vs 4,2%). Οι ερευνητές κατάληξαν ότι παρατηρήσεις που βασίζονται σε ανάλυση υποομάδων, όταν αφορούν μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα, και μικρό αριθμό ασθενών, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία τους. Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε η μελέτη GIPS 2.<sup>225</sup>

Στην GIPS 2, τα κριτήρια εισόδου ήταν παρόμοια με τη GIPS, με τη διαφορά ότι όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν δεν είχαν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας (Killip class I). 889 ασθενείς με OEM που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική (88%) ή ινωδόλυση, τυχαιοποιήθηκαν είτε στη συνήθη αγωγή μόνο, είτε έλαβαν επιπρόσθετα διάλυμα GIK. Πρωτεύον τελικό σημείο ήταν, όπως και στη GIPS, η θνητότητα στις 30 ημέρες. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 13 ασθενείς (2,9%) πέθαναν στην ομάδα του GIK, έναντι 8 ασθενών (1,8%) στην ομάδα control, διαφορά μη στατιστικά σημαντική ( $p=0,27$ ). Η μελέτη απέτυχε να επιβεβαιώσει τα θετικά αποτελέσματα από τη χορήγηση GIK, που υπαινίχτηκε η GIPS σε ασθενείς με STEMI χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε θεραπεία επαναιμάτωσης.

Η κλινική παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης GIPS 2 δεν έδειξε διαφορά αναφορικά με την συχνότητα θανάτου, επανεμφράγματος, ή επανεπέμβασης στον ένα χρόνο, ανάμεσα στην ομάδα του GIK και την ομάδα ελέγχου (5,3% έναντι 3,9%,  $p=0,33$ , για την ολική θνητότητα αντίστοιχα).<sup>226</sup>

Η ασάφεια και τα αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών χορήγησης του GIK, αλλά και τα ευνοϊκά αποτελέσματα της πιλοτικής μελέτης ECLA, οδήγησαν στο σχεδιασμό και την έναρξη μιας μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης, της CREATE-ECLA. Η CREATE-ECLA<sup>210</sup> ήταν μια διεθνής, προοπτική, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με OEM με ανάσπαση του ST διαστήματος, αντικείμενο της οποίας ήταν να αξιολογήσει την επίδραση της συνεχής

24ωρης, ενδοφλέβιας χορήγησης διαλύματος GIK, έναντι της συνήθους αγωγής (control), στη θνητότητα στις 30 ημέρες, σε 20,000 ασθενείς από 21 χώρες. Παράλληλα, ένα δεύτερο σκέλος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης μιας χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (Reviparin) έναντι του placebo, σε 15,000 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για το σκοπό αυτό, στο σύνθετο τελικό σημείο θανάτου, επανεμφράγματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου. Συνολικά, 20201 ασθενείς σε 470 κέντρα, που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο με OEM, μέσα σε 12 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων τυχαιοποιήθηκαν είτε να λάβουν τη συνήθη αγωγή μόνο ( $n=10110$ ), είτε GIK επιπρόσθετα της συνήθους αγωγής ( $n=10091$ ). Κύρια τελικά σημεία της μελέτης ήταν η ολική θνησιμότητα, η καρδιακή ανακοπή, το καρδιογενές shock και το επανέμφραγμα στις 30 ημέρες.

Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (GIK και control) σε κανένα από τα τελικά σημεία στις 30 μέρες, ενώ η απουσία οφέλους από το GIK, αφορούσε όλες τις υποομάδες που εξετάστηκαν (επαναιμάτωση ή όχι, διαβητικοί ή μη διαβητικοί, πρώιμη ή όψιμη χορήγηση). Το τελικό συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι το διάλυμα GIK, δεν έχει καμία επίδραση στην θνητότητα και την έκβαση των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάσπαση του ST διαστήματος.

Το ενδιαφέρον στοιχείο αυτής της μελέτης ήταν ότι, μετά την πρώτη ημέρα, 1,9% των ασθενών της ομάδας έλεγχου (control) εμφάνισαν υποτροπιάζουσα ισχαιμία (με ή χωρίς ΗΚΓγραφικά στοιχεία), σε σύγκριση με το 1,5% των ασθενών της ομάδας που χορηγήθηκε το GIK, διαφορά η οποία ήταν στατιστικά σημαντική (απόλυτη ελάττωση του κινδύνου κατά 0,4%, σχετική ελάττωση του κινδύνου κατά 20%,  $p=0,047$ ). Στις 7 ημέρες, η ελάττωση του κινδύνου υποτροπιάζουσας ισχαιμίας, ήταν ακόμα μεγαλύτερη (6,5% στο control, έναντι 5,6% στο GIK, απόλυτη ελάττωση του κινδύνου κατά 0,9%,  $p=0,004$ ), και παρέμεινε και στις 30 ημέρες (7,8% στην ομάδα control, έναντι 7,0% στην ομάδα του GIK, απόλυτη ελάττωση του κινδύνου κατά 0,8%,  $p=0,04$ ). Η εξήγηση που δόθηκε ήταν ότι το διάλυμα GIK, επέδειξε αντι-ισχαιμικό αποτέλεσμα προάγοντας την πρόσληψη γλυκόζης και τη γλυκόλυση και παράλληλα ελαττώνοντας την πρόσληψη των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το μυοκάρδιο, βελτιώνοντας έτσι την αποτελεσματική διαχείριση της ενέργειας από τον ισχαιμικό ιστό, ελαττώνοντας την διαδικασία τη ισχαιμίας.

Σε συμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα, σε μια μικρή μελέτη με 120 ασθενείς με OEM, η χορήγηση διαλύματος GIK σχετίστηκε με ελάττωση των μείζονων καρδιακών συμβάντων (σύνθετο τελικό σημείο καρδιακού θανάτου, επανεμφράγματος, μείζονων αρρυθμιών και σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας) στον 1 μήνα παρακολούθησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (10% στην ομάδα του GIK έναντι 32,5% στην ομάδα control,  $p=0,0043$ ). Τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτά δε, διατηρήθηκαν και στο ένα έτος παρακολούθησης, και συνδυάστηκαν με βελτίωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας μόνο στην ομάδα του GIK.<sup>227</sup>

Ευεργετικές δράσεις από τη χορήγηση του διαλύματος GIK στη μείωση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων<sup>228</sup>, καθώς και στην μείωση της μυοκαρδιακής βλάβης από την εμβολή μικροθρόμβων κατά τη διάρκεια αγγειοπλαστικής με μπαλόνι<sup>229</sup>, έχουν επίσης περιγραφεί.

### ***Προηγούμενες μελέτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα***

## Οξεία φάση του εμφράγματος μυοκαρδίου

Οι Wolf και συν. ανέφεραν για πρώτη φορά ότι οι ασθενείς με διατηρημένη φλεβοκομβική αρρυθμία και χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα κατά την προσέλευση, εμφάνισαν χαμηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα έναντι αυτών χωρίς φλεβοκομβικές αρρυθμίες. Το εύρημα αυτό συσχετίστηκε με την διατήρηση του τόνου του παρασυμπαθητικού στους ασθενείς αυτούς και ευνοϊκότερη πρόγνωση.<sup>138</sup>

Οι πρώτες κλινικές παρατηρήσεις για «διαταραχές» της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, και η προσπάθεια συσχέτισης του αιμοδυναμικού προφίλ των ασθενών με συγκεκριμένη διαταραχή της αυτόνομης ρύθμισης, πραγματοποιήθηκαν από τους Webb και συν.<sup>230</sup> το 1972 σε μια σειρά 34 ασθενών, που αξιολογήθηκαν νωρίς κατά την έναρξη του οξέως επεισοδίου (εντός μιας ώρας). Μια επικράτηση του παρασυμπαθητικού με αυξημένη επίπτωση βραδυκαρδίας και υπότασης συσχετίστηκε με την παρουσία κατώτερου εμφράγματος, ενώ τα πρόσθια εμφράγματα είχαν περισσότερο συχνά υπέρταση και ταχυκαρδία, δηλαδή συσχετίστηκαν με επικράτηση της διέγερσης του συμπαθητικού. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι, η υψηλή επίπτωση του αιφνιδίου θανάτου στην υπεροξεία φάση της στεφανιαίας προσβολής, πιθανώς είναι απότοκος της ηλεκτρικής αστάθειας που συνοδεύει αυτήν τη διαταραχή της ισορροπίας του ΑΝΣ.

Οι παρατηρήσεις αυτές, επιβεβαιώθηκαν αργότερα και σε μια μεγαλύτερη σειρά από τον Pantridge και συν. σε 294 ασθενείς με οξύ ΕΜ, όπου συσχετίστηκε το είδος της διαταραχής του ΑΝΣ με την εντόπιση του εμφράγματος και την εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών αρρυθμιών. Σαν μέτρο εκτίμησης της δραστηριότητας του ΑΝΣ, χρησιμοποιήθηκε η μέση καρδιακή συχνότητα και το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης κατά την αξιολόγηση των ασθενών.<sup>231</sup>

Στα χρόνια που μεσολάβησαν, οι απόψεις για τις δράσεις των δύο σκελών του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην πρόκληση αρρυθμιών, τροποποιήθηκαν και η προστατευτική δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος επιβεβαιώθηκε σε διάφορες, κυρίως πειραματικές μελέτες.<sup>73,87</sup>

Οι περισσότερες μελέτες, αξιολόγησαν την επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στην μετά την υπεροξεία φάση<sup>232,233</sup>, χρονική περίοδο του ΟΕΜ, έτσι λίγα δεδομένα υπάρχουν για την συμπεριφορά, αλλά και την προγνωστική σημασία των μεταβολών του ΑΝΣ στις λίγες ώρες από την εισβολή του οξέως επεισοδίου. Σε μια τέτοια προσπάθεια, από τους Lombardi και συν. αξιολογήθηκε η ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων από 20λεπτες καταγραφές ΗΚΓ Γραφήματος (Holter), σε μια σειρά από 33 ασθενείς με ΟΕΜ, τις πρώτες ώρες από την προσέλευση στο Νοσοκομείο και μία εβδομάδα μετά την έξοδο. Το συμπέρασμα ήταν ότι, κατά την υπεροξεία φάση, ανεξαρτήτως εντόπισης του εμφράγματος, ανιχνεύεται ένα επικρατούν LF και αντίθετα ένα χαμηλό HF κύμα, ευρήματα ενδεικτικά αυξημένης συμπαθητικής διέγερσης και μειωμένης εκφόρτισης του παρασυμπαθητικού στον φλεβόκομβο. Το πρότυπο αυτό της φασματικής ανάλυσης της ΜΚΣ, δηλ. υψηλό, επικρατούν LF κύμα και χαμηλό HF κύμα, συνέχιζε να υπάρχει και μία εβδομάδα μετά το οξύ επεισόδιο.<sup>234</sup>

Οι Akselrod και συν. στην προσπάθεια τους να ανιχνεύσουν πρώιμες επιδράσεις του ΑΝΣ στο ΕΜ, μελέτησαν 20 ασθενείς με κατώτερο έμφραγμα και 17 ασθενείς με πρόσθιο έμφραγμα, μέσα σε 6 ώρες από την εμφάνιση του πόνου, και τους σύγκριναν με 21 φυσιολογικά άτομα που χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου, με τη χρήση της φασματικής ανάλυσης της ΜΚΣ (ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων). Μια ελάττωση όλων των συχνοτήτων του φάσματος και ιδίως του HF συστατικού της

ΜΚΣ ήταν εμφανής στους ασθενείς με ΕΜ έναντι των φυσιολογικών, πιο νωρίς για τα πρόσθια και μέχρι την 6<sup>η</sup> ώρα για τα κατωτέρα εμφράγματα.<sup>235</sup>

Εκτίμηση των πρώιμων μεταβολών στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας με ανάλυση στο πεδίο των συχνοτήτων, επιχειρήθηκε και σε 81 ασθενείς με OEM κατά το πρώτο 24ωρο της νοσηλείας και συγκρίθηκε με 41 φυσιολογικούς, σε 24ωρες καταγραφές ΗΚΓραφήματος (Holter). Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τις προηγούμενες παρατηρήσεις από τον Akselrod, και έδειξε μια πρώιμη ελάττωση των δεικτών της ΜΚΣ κατά τη διαδρομή του OEM, ήδη από το πρώτο 24ωρο, και περισσότερο για τα πρόσθια εμφράγματα.<sup>236</sup>

Η συσχέτιση μεταξύ της εντόπισης του εμφράγματος και ειδικού τύπου απάντησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος, επιβεβαιώθηκε και από τους McAreevey και συν. σε μια μικρή ομάδα ασθενών. Αυτοί αξιολόγησαν την παρασυμπαθητική δραστηριότητα κατά το πρώτο 24ωρο του οξέως ΕΜ, μετρώντας τις μεταβολές του R-R διαστήματος από παλμό σε παλμό.<sup>237</sup>

Όταν συγκρίθηκαν οι δείκτες της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου, σε 70 ασθενείς με OEM,<sup>238</sup> το πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή στην Στεφ. Μονάδα, κατά τη διάρκεια της ημέρας- νύχτας, και αναλόγως της εντόπισης του εμφράγματος (πρόσθιο-κατώτερο), διαπιστώθηκε μια μεγαλύτερη μείωση των δεικτών της ΜΚΣ στα πρόσθια εμφράγματα έναντι των άλλων, και ιδιαίτερα τη νύχτα, γεγονός που μαρτυρά μια μεταβολή του φυσιολογικού προτύπου κirkάδιας διακύμανσης του τόνου συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού<sup>239,240</sup>, νωρίς κατά τη διαδρομή του οξέως εμφράγματος<sup>241</sup>. Παράλληλα, μια χαμηλή τιμή των δεικτών της ΜΚΣ ( $SD < 50ms$ ), ήταν κακός προγνωστικός δείκτης κατά την νοσηλεία των ασθενών (αύξηση της θνητότητας και της επίπτωσης καρδιακής ανεπάρκειας).

Στις 4 εβδομάδες μετά το οξύ έμφραγμα, οι μεταβολές στην κirkάδια διακύμανση των δεικτών της φασματικής ανάλυσης της ΜΚΣ συνεχίζουν να ανιχνεύονται με αύξηση του LF και μείωση του HF στον ύπνο, και μεγάλη αύξηση του λόγου LF/HF σε σχέση με τους υγιείς, ευρήματα ενδεικτικά της εμμένουσας συμπαθητικής επικράτησης και της απόσυρσης του παρασυμπαθητικού.<sup>242</sup> Ο συνυπολογισμός μάλιστα, των μεταβολών της κirkάδιας διακύμανσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στην ανάλυση της ΜΚΣ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς, προσθέτει επιπλέον προγνωστικές πληροφορίες, όπως έδειξαν οι Malik και συν.<sup>243</sup>

Σε 54 ασθενείς που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM), 24ωρες καταγραφές ΗΚΓραφήματος ελήφθησαν κατά την 2<sup>η</sup>-3<sup>η</sup> μέρα, και οι δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο του χρόνου μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν με μια ομάδα ασθενών με ασταθή στηθάγχη και μια ομάδα φυσιολογικών, που χρησίμευσε σαν ομάδα ελέγχου (control). Το ενδιαφέρον αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν ότι οι μειωμένοι δείκτες ΜΚΣ συσχετιζόνταν ισχυρά με δείκτες που αντανakλούν την έκταση και την κλινική βαρύτητα του οξέως εμφράγματος, όπως η μέγιστη τιμή CK-MB, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, και η λειτουργική ταξινόμηση κατά Killip. Το συμπέρασμα ήταν ότι η ΜΚΣ είναι ελαττωμένη νωρίς κατά τη διαδρομή του OEM, και μπορεί να προσφέρει σημαντικές κλινικές πληροφορίες και να συνεισφέρει στην πρώιμη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών αυτών.<sup>6</sup>

Η προγνωστική σημασία της ελάττωσης της ΜΚΣ στην οξεία φάση του εμφράγματος αποτέλεσε και το αντικείμενο μιας αναδρομικής μελέτης, μέρος της μελέτης GUSTO-I, και σαν στόχο είχε την συσχέτιση των τιμών της ΜΚΣ με παράγοντες όπως, η διενέργεια θρομβόλυσης, η εντόπιση του εμφράγματος, η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, η αγγειογραφική βατότητα της ένοχης αρτηρίας, η παρουσία ανάσπασης του ST διαστήματος κλπ. Διάφοροι δείκτες από την

ανάλυση της ΜΚΣ, τόσο στο πεδίο του χρόνου (SDNN, SDANN, pNN50), όσο και στο πεδίο των συχνοτήτων (LF, HF, LF/HF ratio) μετρήθηκαν την 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> ημέρα του οξέως εμφράγματος. Μια χαμηλότερη τιμή μεταβλητότητας της ΚΣ, σχετίστηκε με την ύπαρξη πρόσθιου εμφράγματος και μεγαλύτερης διάρκειας ανασπασής του ST διαστήματος, ενώ βελτίωση των δεικτών της ΜΚΣ παρατηρήθηκε στους ασθενείς με καλύτερο κλάσμα εξώθησης και μεγαλύτερη αγγειογραφική βατότητα (TIMI 3 ροή). Χαμηλότερες τιμές του λόγου LF/HF το πρώτο 24ωρο, σχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα στις 30 ημέρες, και κατά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο παρακολούθησης.<sup>236</sup>

## Χρόνια φάση του εμφράγματος μυοκαρδίου

Οι ασθενείς μετά την οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο πληθυσμό, στους οποίους η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας μελετήθηκε εκτενώς, με σκοπό την παροχή πληροφοριών τόσο σχετικά με τις χρονοεξάρτητες μεταβολές των επιδράσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην πάθηση αυτή, όσο και για την διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών αυτών.

Η πρώτη μεγάλη, αναδρομική μελέτη, η οποία απέδειξε τη σημασία των μετρήσεων της ΜΚΣ σαν ένα σημαντικό δείκτη διαβάθμισης κινδύνου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, ήταν από τον Kleiger και συν.<sup>244</sup> που χρησιμοποίησαν την μεταβλητότητα του μήκους κύκλου (CLV) ή SDNN (σταθερή απόκλιση των φυσιολογικών R-R διαστημάτων κατά τη διάρκεια του 24ώρου) σαν δείκτη της ΜΚΣ, σε 808 ασθενείς, οι οποίοι είχαν μια 24ωρη ΗΚΓγραφική καταγραφή 11+/-3 ημέρες μετά το έμφραγμα. Βρέθηκε ότι σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 31 μηνών, οι ασθενείς με SDNN<50ms είχαν σχετικό κίνδυνο θανάτου 5,3 φορές μεγαλύτερο έναντι εκείνων με SDNN>100ms. Η μελέτη αυτή επίσης, διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ του δείκτη SDNN και των άλλων προγνωστικών παραγόντων κινδύνου, όπως η ηλικία, το κλάσμα εξώθησης της αρ. κοιλίας, η παρουσία και η βαρύτητα των εκτάκτων κοιλιακών συστολών κλπ. Διαπιστώθηκε ότι ακόμα και μετά τη διόρθωση για τους παράγοντες που αναφέρθηκαν, η χαμηλή τιμή SDNN αποτελούσε ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνητότητας στους μετεμφραγματικούς ασθενείς. Οι συγγραφείς πρότειναν την ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού ή την αύξηση του τόνου του συμπαθητικού, που προδιαθέτει σε ελάττωση του ουδού εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής σε συνθήκες μυοκαρδιακής ισχαιμίας, σαν τον υπεύθυνο μηχανισμό για να ερμηνεύσουν τη συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής μεταβλητότητας της ΚΣ και τη αυξημένη θνητότητα στους ασθενείς αυτούς.<sup>245</sup>

Την ίδια χρονιά οι Lombardi και συν. ανέλυσαν την ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων, σε 70 ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στις 2 εβδομάδες, στους 6 και στους 12 μήνες μετά το οξύ συμβάν, και συγκρίθηκε με αυτήν μιας ομάδας φυσιολογικών ατόμων (control). Το συμπέρασμα τους ήταν ότι, στις 2 εβδομάδες, το χαμηλής συχνότητας συστατικό του φάσματος της ΜΚΣ (LF) ήταν σημαντικά υψηλότερο, και το υψηλής συχνότητας (HF) σημαντικά χαμηλότερο έναντι της ομάδας ελέγχου, τόσο σε ελεγχόμενες συνθήκες ηρεμίας, όσο και κατά το tilt test –ευρήματα ενδεικτικά συμπαθητικής επικράτησης-. Στους 6 και 12 μήνες παρατηρήθηκε μια σταδιακή αποκατάσταση του φυσιολογικού προτύπου LF/HF, τόσο στην ηρεμία, όσο και σε χειρισμούς διέγερσης του συμπαθητικού (tilt test), ενδεικτικά μιας βραδείας διαδικασίας φυσιολογικοποίησης της αλληλεπίδρασης του συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού, και των επιδράσεων τους στο φλεβόκομβο.<sup>234</sup>

Το ίδιο δείγμα ασθενών που χρησιμοποίησε ο Kleiger και αποτελούσε μέρος της μελέτης MPIP (Multicenter Post Infarction Program), αναλύθηκε ξανά αργότερα από τους Bigger και συν. με τη χρήση πιο ειδικών δεικτών της ΜΚΣ, τόσο στο πεδίο του χρόνου<sup>246</sup>, όσο και στο πεδίο των συχνотήτων<sup>247</sup>, με στόχο την αποδοτικότερη αναγνώριση των υψηλού κινδύνου ασθενών με τη χρήση πιο εξελιγμένων τεχνικών ανάλυσης, και τη συσχέτιση των διαφόρων δεικτών με τις δύο μεθόδους ανάλυσης<sup>246</sup>.

Στους 715 ασθενείς που μελετήθηκαν 2 εβδομάδες μετά από οξύ έμφραγμα, και κατά τη διάρκεια 4 ετών παρακολούθησης, όλες οι μετρήσεις της φασματικής ανάλυσης της ΜΚΣ (ULF, VLF, LF, HF, LF/HF και η ολική ισχύς της μεταβλητότητας) είχαν σημαντική συσχέτιση και με τα τρία τελικά σημεία (ολική θνητότητα, καρδιακή θνητότητα και αρρυθμικό θάνατο). Οι ULF και VLF συχνότητες του φάσματος είχαν την ισχυρότερη συσχέτιση με τη θνητότητα, ενώ η προσθήκη του VLF ή του LF στο ULF, στην πολυπαραγοντική ανάλυση βελτίωσε σημαντικά την προγνωστική αξία. Μετά δε τη διόρθωση για τους 5 καθιερωμένους μετεμφραγματικούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA, υγροί ρόγχοι στη Σ/Μ, κλάσμα εξώθησης της αρ. κοιλίας και κοιλιακές αρρυθμίες στο Holter), η συσχέτιση μεταξύ της ισχύος του ULF και VLF συστατικού του φάσματος παρέμεινε σημαντική και ισχυρή<sup>247</sup>. Η ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνотήτων, σε 5λεπτες καταγραφές από το ίδιο δείγμα ασθενών (μία καταγραφή κατά την ημέρα και μία κατά τη νύχτα) έδειξε πολύ καλή συσχέτιση με τις τιμές ισχύος του φάσματος της 24ωρης ανάλυσης, και υψηλή προβλεπτική αξία για ολική θνητότητα και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στην παρακολούθηση (follow up).<sup>248</sup>

Την προγνωστική σημασία της ΜΚΣ σαν παράγοντα κινδύνου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, επιβεβαίωσαν αργότερα και άλλες μελέτες. Οι Farrell και συν.<sup>249</sup> έδειξαν ότι μια χαμηλή τιμή μεταβλητότητας της ΚΣ, με τη χρήση γεωμετρικών μεθόδων ανάλυσης (triangular index < 20ms), σε συνδυασμό με παρουσία όψιμων δυναμικών (late potentials), σε 416 επιζώντες OEM, είχε την υψηλότερη προβλεπτική αξία για αρρυθμικά συμβάντα (απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο), και ήταν ανώτερη από παράγοντες όπως το κλάσμα εξώθησης της αρ. κοιλίας και οι αρρυθμίες στο Holter.

Την προγνωστική αξία των δεικτών της ΜΚΣ, με ανάλυση στο πεδίο του χρόνου, στην ινωδολυτική εποχή, επιβεβαίωσε και μια αναδρομική ανάλυση 24ωρων ΗΚΓγραφικών καταγραφών κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο, 567 ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, μέρος της μελέτης GISSI-2. Κατά τη διάρκεια, κατά μέσο όρο 1000 ημερών παρακολούθησης, όλοι οι δείκτες της ΜΚΣ (SDNN, rMSSD και "NN50+"), ήταν ικανοί να αναγνωρίσουν τους ασθενείς με την υψηλότερη ολική θνητότητα, με αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 3,0, 2,8 και 3,5 φορές αντίστοιχα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αύξηση αυτή ήταν ανεξάρτητη από παράγοντες όπως η ηλικία, το ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος και η αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία. Το σημείο διχοτόμησης για το SDNN που χρησιμοποιήθηκε για να διαχωρίσει τις ομάδες σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου, ήταν τα 70ms.<sup>250</sup>

Η επιδημιολογική μελέτη ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction)<sup>70</sup> ήταν η πρώτη προοπτική μελέτη η οποία παρακολούθησε 1071 ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, με σκοπό να αξιολογήσει την προγνωστική αξία μεταβλητών-δεικτών της δραστηριότητας του ΑΝΣ, όπως το BRS και το SDNN στην μετά το οξύ έμφραγμα, περίοδο. Επρόκειτο για χαμηλού κινδύνου πληθυσμό, διότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή μετεμφραγματική στηθάγχη είχαν αποκλειστεί από τη μελέτη, ενώ το πλείστο των ασθενών είχαν λάβει ινωδολυτική αγωγή στην οξεία φάση. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 21 +/- 8 μήνες, και



κατά τη διάρκεια της συνέβησαν 43 καρδιακοί θάνατοι, 5 ασθενείς είχαν μη θανατηφόρο καρδιακή ανακοπή και 30 ασθενείς είχαν αιφνίδιο θάνατο ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Ο δείκτης SDNN <70ms, NSVT και μια τιμή BRS <3.0, όλα σχετίστηκαν με αύξηση της ολικής θνητότητας, αυξημένο καρδιακό θάνατο, αιφνίδιο θάνατο και μη θανατηφόρο καρδιακή ανακοπή. Ο δείκτης SDNN ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, έναντι του BRS. Τέλος, τόσο η ευαισθησία του τασεουποδοχέα (BRS), όσο και η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, είχαν και οι δύο ισχυρή προγνωστική αξία, ανεξάρτητη του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και της ύπαρξης κοιλιακών αρρυθμιών ή NSVT<sup>251</sup> στο Holter. Η υποομάδα των ασθενών με χαμηλές τιμές SDNN και BRS είχαν θνησιμότητα 17% έναντι < 2% αυτών με διατηρημένες και τις δύο μεταβλητές, ενώ οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης <35% και χαμηλό SDNN ή BRS, συνιστούσαν μια υποομάδα με κακή πρόγνωση (θνητότητα 20% στη διετία), με αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 6,7 φορές και 8,7 φορές αντίστοιχα, έναντι αυτών με φυσιολογικές τιμές.

## Ασταθής στηθάγχη και non-Q έμφραγμα μυοκαρδίου

Η ασταθής στηθάγχη, το non ST έμφραγμα μυοκαρδίου και το έμφραγμα με ανάσπαση του ST διαστήματος, ως γνωστόν, συγκροτούν την οντότητα γνωστή ως οξέα ισχαιμικά σύνδρομα και μοιράζονται κοινό παθογενετικό μηχανισμό. Η ασταθής στηθάγχη και το έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEM) συνοδεύονται από υψηλή επίπτωση οξέος μυοκαρδιακού εμφράγματος ή επανεμφράγματος, καθώς και αιφνιδίου θανάτου στους έξι μήνες.<sup>252</sup> Παρόλα αυτά, λίγα δεδομένα υπάρχουν για το ρόλο παραγόντων που αφορούν τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, και την τυχόν προγνωστική σημασία δεικτών όπως η MKΣ στις καταστάσεις αυτές.

Ενδείξεις υπερδραστηριότητας τοπικά του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, στην καρδιά ασθενών με ασταθή στηθάγχη, προέκυψαν από μια μελέτη που εξέτασε την ολική και καρδιακή απελευθέρωση (spillover = ξεχείλισμα) νοραδρεναλίνης σε 47 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία, 27 εκ των οποίων είχαν σταθερή στηθάγχη και 20 με ασταθή στηθάγχη εντός του τελευταίου τριμήνου. Στατιστικά σημαντική αύξηση της καρδιακής, όσο και του λόγου καρδιακής προς ολικής απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης, καθώς και αύξηση της συγκέντρωσης νοραδρεναλίνης στο αίμα του στεφανιαίου κόλπου των ασθενών με ασταθή στηθάγχη διαπιστώθηκε σε σχέση με το control (σταθερή στηθάγχη), γεγονός που υποδηλώνει ότι η διαταραχή της ισορροπίας του ANΣ, προς την κατεύθυνση της επικράτησης του συμπαθητικού, πιθανόν να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εξέλιξη της νόσου.<sup>253</sup>

Έμμεσα δεδομένα για την δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην οξεία φάση της εισαγωγής των ασθενών στη στεφανιαία μονάδα προέκυψαν από την μέτρηση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης πλάσματος, που βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, έναντι αυτών με μη στηθαγγικού τύπου ενοχλήματα.<sup>254</sup>

Η εκτίμηση της κεντρικής συμπαθητικής δραστηριότητας σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου στην οξεία φάση και στην μετά την οξεία φάση περίοδο, αποτέλεσε το αντικείμενο μιας άλλης μελέτης που χρησιμοποίησε τη μέθοδο της μέτρησης της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA και s-MSNA) με μικρονευρογραφία, σαν μέτρο της μέσης συχνότητας της κεντρικής συμπαθητικής εκφόρτισης, την 2<sup>η</sup> -4<sup>η</sup> ημέρα αρχικά, και στη συνέχεια ανά τρίμηνο

μέχρι την αποκατάσταση στο φυσιολογικό. Αύξηση της κεντρικής συμπαθητικής δραστηριότητας έως και 6 μήνες μετά το οξύ συμβάν ανιχνεύτηκε στην ασταθή στηθάγχη, αν και συγκριτικά σε χαμηλότερες τιμές έναντι των ασθενών με οξύ έμφραγμα.<sup>255</sup>

Προκαταρκτικά στοιχεία από υποομάδες ασθενών με ασταθή στηθάγχη και non-Q EM,<sup>6</sup> έδειξαν ότι η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας είναι μειωμένη νωρίς στην οξεία φάση, και η μείωση αυτή πιθανόν έχει προγνωστική σημασία.<sup>7</sup> Οι Huang και συν.<sup>256</sup> ανέλυσαν τη MKΣ, τόσο στο πεδίο του χρόνου (SDNN, SDANN, SDNN index, rMSSD και pNN50), όσο και στο πεδίο των συχνοτήτων (LF, HF και το λόγο LF/HF), σε 52 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη από 24ωρες καταγραφές ΗΚΓ (Holter) στη Στεφ. Μονάδα. Τα αποτελέσματα τους συγκρίθηκαν με αυτά από 52 ασθενείς με οξύ έμφραγμα κατά μέσο όρο μια εβδομάδα μετά το EM, συγκρίσιμους ως προς την ηλικία και το φύλο, και με 41 φυσιολογικούς. Όλοι οι δείκτες της MKΣ ήταν μειωμένοι στους ασθενείς με ασταθή στηθάγχη έναντι των φυσιολογικών, ενώ δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών και των μετρήσεων στους ασθενείς με οξύ έμφραγμα, υποδηλώνοντας παρόμοιου βαθμού διαταραχή της λειτουργίας του ΑΝΣ στις καταστάσεις αυτές.

Κλινική και προγνωστική σημασία είχε το γεγονός ότι οι ασθενείς με τους χαμηλότερους δείκτες της MKΣ είχαν και τη χειρότερη ενδονοσοκομειακή πορεία (υποτροπή στηθάγχης, επεισόδια σιωπηλής ισχαιμίας στο Holter), ενώ αυτοί που σταθεροποιήθηκαν κλινικά με τη φαρμακευτική αγωγή, βελτίωσαν τις παραμέτρους της MKΣ στο δεύτερο 24ωρο της παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαίωσαν την προηγούμενη αναφορά από τους Loricchio και συν. ότι μια χαμηλή MKΣ (SDNN<70ms) είναι προγνωστική μείζονων καρδιακών συμβάντων, μέσα σε ένα μήνα από την εμφάνιση της ασταθής στηθάγχης.<sup>7</sup>

Οι Lanza και συν.<sup>257</sup> προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα αν η προσθήκη της μεταβλητότητας της ΚΣ στην ανάλυση του ισχαιμικού φορτίου ασθενών με ασταθή στηθάγχη στο Holter, μπορεί να προσφέρει επιπλέον προγνωστικές πληροφορίες. Η παρουσία και έκταση παροδικής ισχαιμίας στο Holter (αριθμός και διάρκεια ισχαιμικών επεισοδίων), και η ανάλυση των δεικτών της MKΣ στο πεδίο του χρόνου (SDNN, SDANN-i, SDNN-i, rMSSD και pNN50) και των συχνοτήτων (ULF, VLF, LF, HF, LF/HF), διενεργήθηκε σε 75 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, εντός 12 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ο λόγος χαμηλή προς υψηλή συχνότητα της ανάλυσης του φάσματος (LF/HF) ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα κατά τη νοσηλεία ( $2,12 \pm 1,4$  vs  $1,48 \pm 0,5$ ,  $p=0,01$ ). Ακόμα, όταν η ανάλυση περιορίστηκε στους 32 ασθενείς που παρουσίασαν παροδική ισχαιμία στο Holter, μια τιμή του λόγου LF/HF>1,3 μπορούσε να προβλέψει με ακρίβεια τους 6 ασθενείς που παρουσίασαν μείζονα καρδιακά συμβάντα κατά τη νοσηλεία. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι η διαταραχή της ισορροπίας του τόνου του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των επιδράσεων του στην καρδιά, υπέρ της επικράτησης του συμπαθητικού, αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο μείζονων καρδιακών συμβάντων, στους ήδη υψηλού κινδύνου ασθενείς που εμφανίζουν παροδική ισχαιμία στο monitoring στη Σ/Μ, παρά την επαρκή θεραπευτική αγωγή.

Τη προγνωστική σημασία της χαμηλής μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας επιβεβαίωσε και επέκτεινε η προοπτική μελέτη των Kennon και συν.<sup>258</sup> δείχνοντας ότι η ελάττωση των δεικτών της MKΣ, νωρίς κατά την προσέλευση των ασθενών με ασταθή στηθάγχη στο νοσοκομείο, συσχετίζεται με μια σημαντική αύξηση στη συχνότητα καρδιακού θανάτου και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών παρακολούθησης. Η συσχέτιση

αυτή μάλιστα, ήταν ανεξάρτητη από την προγνωστική αξία μεταβλητών όπως οι μεταβολές του ST διαστήματος στο Holter και άλλους κλινικούς, ΗΚΓραφικούς και βιοχημικούς δείκτες, όπως η αύξηση της τροπονίνης T, κλπ. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε πάντως, την χαμηλή θετική προγνωστική αξία όλων των παραμέτρων: κλινικών, ΗΚΓραφικών και βιοχημικών στην εκτίμηση του απώτερου καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με ασταθή στηθάγχη, ακόμα και όταν αυτοί χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Ο πιθανός παθογενετικός ρόλος μιας χαμηλής παρασυμπαθητικής δραστηριότητας και ενδεχόμενης συνεχιζόμενης αστάθειας, κατά την φάση εγκατάστασης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων χωρίς ανάσπαση του ST, μελετήθηκε σε μια σειρά από 172 ασθενείς,<sup>259</sup> που εισήχθησαν στην Σ/Μ. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι, αφού προηγούμενες παρατηρήσεις σε ζώα, υποδηλώνουν σημαντική συνεισφορά της τονικής δραστηριότητας του πνευμονογαστρικού στην διατήρηση του τόνου των στεφανιαίων αγγείων,<sup>260</sup> μια ελάττωση της δραστηριότητας αυτής πιθανόν να μπορεί να προβλέψει τους ασθενείς με συνεχιζόμενη ισχαιμία. Σαν μέτρο εκτίμησης της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκαν δείκτες από την ανάλυση της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου, και ειδικά το pNN50 με όριο διχοτόμησης το 3%. Οι ασθενείς με χαμηλή παρασυμπαθητική δραστηριότητα (pNN50<3%) είχαν σημαντικά αυξημένη επίπτωση στεφανιαίων συμβάντων (έμφραγμα, καρδιακός θάνατος, επείγουσα επαναγγείωση και εισαγωγή στο νοσοκομείο με ασταθή στηθάγχη), στους έξι μήνες παρακολούθησης. Ειδικά, pNN50<3% βρέθηκε στο 56% των ασθενών με καρδιακά συμβάντα, έναντι του 5% σε ασθενείς που είχαν καλή πορεία, ενώ το 72% των ασθενών με pNN50<3% εμφάνισαν επιπλοκές. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι, στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών που εμφανίζουν ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα στην παρακολούθηση, έχουν μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού. Το εύρημα αυτό πιθανόν να σχετίζεται με την τονική διασταλτική επίδραση του πνευμονογαστρικού στον τόνο των στεφανιαίων αγγείων, και μπορεί να ανιχνευθεί εύκολα με απλούς ΗΚΓραφικούς δείκτες, όπως το pNN50.

Τέλος, σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ιταλία (SPAΙ), συμπεριλήφθησαν 543 συνεχόμενοι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και διατηρημένη αρ. κοιλιακή συστολική λειτουργία (KE ≥40%). Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας των κοιλιακών αρρυθμιών (≥10/ώρα έκτακτες κοιλιακές συστολές) και της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) στους ασθενείς αυτούς με 24ωρη καταγραφή ΗΚΓραφήματος (Holter) που διενεργήθηκε εντός 24ωρου από την εισαγωγή. Πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν η ολική και καρδιακή θνητότητα, ενδονοσοκομειακά και στους έξι μήνες παρακολούθησης. Η μελέτη έδειξε ότι, τόσο η ύπαρξη κοιλιακών αρρυθμιών, όσο και η παρουσία παθολογικά χαμηλών δεικτών ΜΚΣ το πρώτο 24ωρο, ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες ολικού και καρδιακού θανάτου, τόσο ενδονοσοκομειακά όσο και στους έξι μήνες του follow-up, ανεξάρτητα της παρουσίας άλλων συνήθων προγνωστικών δεικτών, όπως το ιστορικό παλαιού ΕΜ, η θετική CRP ή τροπονίνη I κλπ. Η χαμηλή τιμή του LF συστατικού του φάσματος, και η χαμηλή τιμή του λόγου LF/HF (≤1,12) είχαν ανεξάρτητη προγνωστική αξία για ολικό και καρδιακό θάνατο στους έξι μήνες, στην πολυπαραγοντική ανάλυση.<sup>261</sup>

Η απόφαση για τη χρησιμοποίηση του πυκνού διαλύματος GIK στη μελέτη μας, βασίστηκε στις πρωτοποριακές μελέτες δόσης-ανταπόκρισης της ομάδας Rackley, οι οποίοι προσδιόρισαν τους ρυθμούς έγχυσης του GIK που θα είχαν σαν αποτέλεσμα τη μέγιστη καταστολή των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων, καθώς επίσης και τη μέγιστη μυοκαρδιακή πρόσληψη γλυκόζης.<sup>262,263</sup> Η ανωτερότητα του πυκνού διαλύματος GIK έναντι της χαμηλής δόσης φάνηκε και στη μελέτη ECLA, όπου η μεταξύ τους σύγκριση έδειξε όφελος αναφορικά με την επιβίωση στο χρόνο παρακολούθησης μόνο στην ομάδα της υψηλής δόσης.<sup>214</sup> Αυτό είναι συνεπές και με το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης από την χρήση του GIK στα ΟΣΣ, που έδειξε ότι η χρήση του πυκνού διαλύματος συνοδεύτηκε από ελάττωση της θνητότητας κατά 48%, έναντι του 28% του συνόλου (χαμηλή και ψηλή δόση), σε σχέση με το control.<sup>213</sup> Με βάση τα προηγούμενα το διάλυμα του Rackley φαίνεται να αποτελεί την καλύτερη επιλογή.<sup>264</sup>

Στη δική μας μελέτη, δεν συνέβη κατά τη νοσηλεία των ασθενών, κάποια μείζονα επιπλοκή (θάνατος, καρδιακή ανακοπή ή καρδιογενής καταπληξία), τόσο στην ομάδα που έλαβε το διάλυμα GIK, όσο και στην ομάδα ελέγχου, παρά το γεγονός ότι με βάση το σχεδιασμό της μελέτης συμπεριλήφθησαν υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σύμφωνα με τα προηγούμενα, στηθάγχη ηρεμίας εντός μερικών ωρών από την προσέλευση (κλάση IIIβ κατά Braunwald), είχαν το 92% των ασθενών, και θετική τροπονίνη T το 54% των ασθενών (έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST). Η ευνοϊκή αυτή εξέλιξη, πιθανόν αντανακλά την βέλτιστη αντιϊσχαιμική και αντιθρομβωτική αγωγή που εφαρμόστηκε στο σύνολο των ασθενών [88% έλαβαν β-αναστολείς, 73% α-MEA ή ATI-2 και 94% στατίνη, συνήθως από το πρώτο 24ωρο, ενώ βάσει πρωτοκόλλου όλοι οι ασθενείς έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη ή επιτιφιπατίδη) και XMBH]. Η ουδέτερη επίδραση του διαλύματος GIK στον πληθυσμό της μελέτης μας, πιθανόν να αποδίδεται και στο φαινόμενο αυτό.

Αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια των  $27 \pm 6$  μηνών παρακολούθησης των ασθενών μας, διαπιστώθηκαν μόνο 2 θάνατοι (ο πρώτος από μετεγχειρητική επιπλοκή μετά από bypass και ο δεύτερος από εξωκαρδιακά αίτια).

Ακόμα, εμείς δεν παρατηρήσαμε διαφορές του δείκτη LF/HF ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή της στηθάγχης ενδοноσοκομειακά (συνολικά 8 ασθενείς, από 4 ασθενείς για την κάθε ομάδα), και στους υπόλοιπους, τόσο στην εισαγωγή στην Σ/Μ ( $2,76 \pm 3,5$  έναντι  $3,2 \pm 2,1$ ,  $p=NS$ ), όσο και στις 24 ώρες ( $4,64 \pm 5,6$  έναντι  $3,1 \pm 3,2$ ,  $p=NS$ ) και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ( $2,15 \pm 1,99$  έναντι  $2,03 \pm 1,84$ ,  $p=NS$ ).

Η απουσία επίδρασης του διαλύματος GIK στο λόγο LF/HF μπορεί να οφείλεται είτε στην απουσία οποιασδήποτε ευνοϊκής επίδρασης του διαλύματος αυτού στην εξέλιξη και την φυσική πορεία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων χωρίς ανάσπαση του ST, είτε στην απουσία συσχέτισης μεταξύ της χορήγησης του διαλύματος και την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η αξία της χορήγησης του διαλύματος GIK, ενώ υπάρχουν πολλά δεδομένα, θετικά και αρνητικά στο κλασσικό έμφραγμα με ανάσπαση του ST, δεν ισχύει το ίδιο στην περίπτωση της ασταθούς στηθάγχης και του εμφράγματος χωρίς ανάσπαση του ST. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται δύο μελέτες όπου χορηγήθηκε το διάλυμα στην ασταθή στηθάγχη,<sup>265,266</sup> και στις δύο περιπτώσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Παρόλα αυτά, η χορήγηση του διαλύματος βασίζεται στην άποψη ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι κοινός και στο γεγονός ότι η εξωγενής χορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης φαίνεται να ωφελεί σε καταστάσεις ισχαιμίας χαμηλής ροής

(low flow ischemia), όπως συνέβη στους ασθενείς της μελέτης μας δηλαδή σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη κλάσης IIIB κατά Braunwald, και non Q έμφραγμα.

Ένα άλλο στοιχείο της μελέτης ήταν ότι δεν ήταν τυφλή, ήταν γνωστό ποιοι ασθενείς έλαβαν το διάλυμα GIK, διότι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο placebo αποφασίστηκε ότι δεν ήταν ηθικά σωστό να λάβουν ένα μεγάλο όγκο υγρών ενδοφλεβίως (περίπου 2,5 λίτρα σε 24 ώρες για ένα άτομο βάρους 70 κιλών).

Οι μεταβολές του λόγου LF/HF ανάμεσα στην αρχή και στις 24 ώρες στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το διάλυμα GIK, μάλλον πρέπει να αποδοθεί στην τύχη, άλλωστε η αύξηση που παρατηρήθηκε, έπαυε να υφίσταται, όπως και οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, όταν συγκρίθηκαν μεταξύ τους στην έξοδο αλλά και μεταξύ τους, στην αρχή και στο τέλος. Οι μεταβολές των δεικτών της ΜΚΣ κατά το πρώτο 24ωρο σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, μελετήθηκαν σε μία μελέτη, στην οποία διαπιστώθηκε αύξηση των δεικτών

Η χορήγηση πάντως του GIK ήταν ασφαλής, σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες χορήγησης, παρά τον όγκο των χορηγούμενων υγρών, και την στατιστικά σημαντική αύξηση του καλίου του πλάσματος, που όμως σε καμία περίπτωση δεν ήταν σημαντική ώστε να χρειαστεί διακοπή της χορήγησης ή λήψη μέτρων. Η φλεβίτιδα στο σημείο χορήγησης ήταν ήπια και αντιμετωπίστηκε εύκολα.

Η γλυκαιμική κατάσταση των ασθενών της μελέτης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την χορήγηση του διαλύματος, όπως φάνηκε όταν συγκρίθηκαν οι τιμές σακχάρου πλάσματος στην αρχή και στις 24 ώρες ανάμεσα στις δύο ομάδες, οπότε δεν μπορεί να ισχυριστεί κάποιος ότι η παράμετρος αυτή, επηρέασε αρνητικά την πρόγνωση των ασθενών, επισκιάζοντας ίσως μια πιθανή ευεργετική επίδραση από τη χορήγηση του διαλύματος στην ομάδα της ενεργού θεραπείας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Υποστηρίζεται ότι το διάλυμα Γλυκόζης-Ινσουλίνης-Καλίου (GIK) έχει αντιϊσχαιμική δράση, οφειλόμενη σε άμεσες αιμοδυναμικές, μεταβολικές και αντι-αδρενεργικές επιδράσεις. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει την επίδραση του μεταβολικού διαλύματος GIK στην ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως αυτή εκφράζεται κλινικά από την μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ), σε ασθενείς που προσέρχονται στο νοσοκομείο με ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος.

Μελετήθηκαν συνολικά 48 ασθενείς (38 άνδρες και 10 γυναίκες) ηλικίας από 36 έως 77 ετών, που εισήχθησαν εκτάκτως στην Στεφανιαία Μονάδα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST (ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την ενδεικνυόμενη αντιισχαιμική και αντιθρομβωτική αγωγή (ασπιρίνη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη ή ενδοφλέβιο ανταγωνιστή των υποδοχέων των αιμοπεταλίων Πb/IIIa, β- αναστολείς, στατίνη, α-MEA, νιτρώδη IV και ανταγωνιστές ασβεστίου), και στη συνέχεια οι μισοί από αυτούς έλαβαν επιπρόσθετα πυκνό διάλυμα GIK (25% διάλυμα Γλυκόζης, 50 IU

Ινσουλίνης και 80 mEq KCl με ρυθμό έγχυσης 1.5 ml/kg βάρους σώματος/ ώρα για 24 ώρες) ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν placebo.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε υπολογισμός των δεικτών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε ΗΚΓγραφικές καταγραφές 512 συμπλεγμάτων, με ανάλυση τόσο στο πεδίο του χρόνου (time domain), όσο και στο πεδίο των συχνοτήτων (frequency domain), κατά την είσοδο στην Στεφ. Μονάδα, στις 24 ώρες και κατά την έξοδο από το Νοσοκομείο. Συγκεκριμένα, προσδιορίστηκαν: α) η μέση διάρκεια των NN διαστημάτων (NN average), β) η σταθερή απόκλιση των NN διαστημάτων (SDNN) και γ) η τετραγωνική ρίζα του μέσου των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των παρακείμενων NN διαστημάτων (rMSSD) από την ανάλυση στο πεδίο του χρόνου, και δ) ο λόγος LF/HF [χαμηλή προς υψηλή συχνότητα, από την ανάλυση του φάσματος των συχνοτήτων με ταχύ μετασχηματισμό κατά Fourier (FFT)]. Δευτερευόντως, μελετήθηκε η επίδραση του GIK στην τμηματική τοιχωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με υπολογισμό του δείκτη WMSI (wall motion score index) από το δισδιάστατο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με διπαραγοντική ανάλυση της διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα του GIK και την ομάδα ελέγχου, αναφορικά με τους δείκτες της ΜΚΣ (NN, SDNN, rMSSD), όταν οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν μεταξύ τους στην είσοδο, στις 24 ώρες και κατά την έξοδο. Ο λόγος LF/HF αυξήθηκε στην ομάδα του GIK στις 24 ώρες, έναντι της ομάδας control, η διαφορά όμως αυτή έπαυε να υπάρχει κατά την σύγκριση των δύο ομάδων στην έξοδο. Ο δείκτης WMSI εμφάνισε την ίδια ελάττωση στην έξοδο σε σχέση με την είσοδο στις δύο ομάδες.

Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης είναι ότι, η επιπρόσθετη χορήγηση διαλύματος GIK σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, δεν συνοδεύεται από βελτίωση της ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των τοπικών διαταραχών της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας .

## SUMMARY

It has been postulated that glucose-insulin-potassium (GIK) solution confers anti-ischemic effects via metabolic, hemodynamic and anti-adrenergic actions. We performed this study to investigate the effect of GIK solution on sympathovagal balance, by means of various heart rate variability (HRV) measures, in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes.

48 patients (38 men and 10 women, mean age  $63 \pm 10$  years old) with unstable angina and non-ST elevation acute myocardial infarction were enrolled. All the patients treated with optimum anti-ischemic and antithrombotic treatment, including aspirin, low- molecular-weight heparin (enoxaparine), clopidogrel or a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist (eptifibatide),  $\beta$ -blockers, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), calcium antagonists and nitrates. Twenty four of them (23 men and 1 women, mean age  $63 \pm 9$  years old) were allocated to receive high-dose GIK solution (25% glucose + 50 IU soluble insulin per liter + 80 mEq KCl per liter) at an infusion rate of 1.5 ml/kg over 24 hours as adjunctive to the usual treatment, and



the rest 24 patients (15 men and 9 women, mean age  $63 \pm 10$  years old) received placebo.

Several indexes of heart rate variability (HRV) in the time and frequency domain analysis were measured from short-term ECG recordings (512 normal to normal beats), at admission to the coronary care unit, at 24 hours and pre-discharge. The following conventional nonspectral indexes of HRV were calculated: (1) mean of all coupling intervals between normal beats (NN aver), (2) the standard deviation (SD) of all normal intervals in the entire ECG recording (SDNN), and (3) the root-mean square of difference of successive normal R-R intervals (rMSSD). Spectral measurements were computed with non-parametric methods [Fast Fourier Transform (FFT)] and the LF/HF ratio was calculated. At the same time, a 2-Dimension transthoracic echocardiography was performed, and the left ventricular wall motion score index (WMSI) was assessed. The statistical analysis was performed using multivariable analysis of variance for repeated measures.

There were no differences between the two groups when nonspectral indexes of HRV (NN aver, SDNN and rMSSD) were compared each other, at any time point. The LF/HF ratio was greater at 24 hours in the GIK group, but this difference didn't exist at pre-discharge. Furthermore, the WMS-index was improved between admission and pre discharge in both groups, but at the same extent. The result of current study is that, use of GIK solution as adjunctive treatment in acute coronary syndromes with non-ST elevation, doesn't confer any beneficial effect on the sympathovagal balance and the regional left ventricular wall motion abnormalities.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

<sup>1</sup> ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction), J Am Coll Cardiol. 2007 Aug 14;50(7): 652-726.

<sup>2</sup> Murray CJ, Lopez AD, Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997 May 24;349(9064):1498-504.

<sup>3</sup> Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994;89:1545-1556.

<sup>4</sup> The RISK Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. Lancet 1990; 336: 827-30.

<sup>5</sup> Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fischleder BL. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. Am J Cardiol 1962; 2: 607-9.

- <sup>6</sup> Casolo GC, Stroder P, Signorini C, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2073-2079.
- <sup>7</sup> Loricchio ML, Di Clemente D, Saccone V, Venturi P, Borghi A, Bugiardini R. Prognostic value of heart rate variability in unstable angina [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1994;21:197A.
- <sup>8</sup> Ε. Ηλιοδρομίτης – Φ.Τρυποσκιάδης – Γ. Λουρίδας, Στεφανιαία Νόσος στο *Καρδιολογία* Φ.Τρυποσκιάδης, Εκδόσεις Λαγός (2003)
- <sup>9</sup> Chierchia SL. Current therapeutic strategies in unstable angina. *Eur Heart J* 1999; (Suppl N): N2-N6
- <sup>10</sup> Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98:2219-22.
- <sup>11</sup> Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:1195–1206.
- <sup>12</sup> Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*.1995;92:657– 671.
- <sup>13</sup> Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Two parts). *N Engl J Med*. 1992;326:242–250, 310–318.
- <sup>14</sup> Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1217–1225.
- <sup>15</sup> Kern MJ. Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101:1344 –51.
- <sup>16</sup> Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974, 34:48-55.
- <sup>17</sup> Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici GP: Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 1994, 330:1782-1788.
- <sup>18</sup> Farb A, Burke A, Tang A, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354 –1363.
- <sup>19</sup> Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distanti A, Pesola A. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: a conclusion derived from the study of 'preinfarction' angina. *N Engl J Med*. 1978;299:1271–1277.
- <sup>20</sup> Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994 May;89(5):2462-78.
- <sup>21</sup> Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.
- <sup>22</sup> Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet*. 1999;353(Suppl 2):SII5–9
- <sup>23</sup> Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
- <sup>24</sup> Peter Libby. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372
- <sup>25</sup> M J Davies, P D Richardson, N Woolf, D R Katz and J Mann. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *British Heart Journal* 1993;69:377-381
- <sup>26</sup> Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92: 1565-69.

- <sup>27</sup> Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844.
- <sup>28</sup> Crea F, Biasucci LM, Buffon A, Liuzzo G, Monaco C, Caligiuri G, Kol A, Sperti G, Cianflone D, Maseri A. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;80: 10E–16E.
- <sup>29</sup> Valentin Fuster, Zahi A Fayad, Juan J Badimon. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 (suppl II): 5-9
- <sup>30</sup> Zaverio M. Ruggeri. Platelets in atherothrombosis, *Nature Medicine* 8:1227-1234,2002
- <sup>31</sup> Dahlbäck B. Blood coagulation, *Lancet* 2000;355:1627–32
- <sup>32</sup> Kloner R, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning, An NHLBI Workshop. *Circulation*. 1998; 97: 1848-1867.
- <sup>33</sup> Bolli R, Eduardo M. Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Stunning. *Physiol.Rev* 79:609-634,1999
- <sup>34</sup> Bogaert J, Maes A, Van de Werf F,et al.Functional recovery of subepicardial myocardial tissue in transmural myocardial infarction after successful reperfusion: an important contribution to the improvement of regional and global left ventricular function.*Circulation*. 1999 Jan 5-12;99(1):36-43.
- <sup>35</sup> Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989 Aug;80(2):410-4.
- <sup>36</sup> Sangareddi V, Chockalingam A, et al. Canadian Cardiovascular Society classification of effort angina: an angiographic correlation. *Coron Artery Dis* 2004; 15:111-4
- <sup>37</sup> Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-13.
- <sup>38</sup> Lloyd-Jones DM, Camargo CAJ, Lapuerta P, Giugliano RP, O'Donnell CJ. Electrocardiographic and clinical predictors of acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;81:1182-6.
- <sup>39</sup> Kaul P, Newby LK, Fu Y, et al. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:371–380.
- <sup>40</sup> Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis In Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-40.
- <sup>41</sup> Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. *Circulation* 1998;98:1831-3.
- <sup>42</sup> Myocardial infarction redefined- a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
- <sup>43</sup> Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;95:2053-9.
- <sup>44</sup> Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
- <sup>45</sup> Lindahl B,Venge P,Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study Group. *Circulation* 1996;93:1651-7.
- <sup>46</sup> Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al, for the c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
- <sup>47</sup> Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.

- <sup>48</sup> Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmentin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1997
- <sup>49</sup> Becker RC, Cannon CP, Bovill EG. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol*. 1996 Jul 15;78(2):142-7.
- <sup>50</sup> Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereaux R, Feingebaum H, Gutgesell H, Rechek N, Sahn D, Schnittger I: Recommendations for quantitation of the left ventricle by twodimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1989, 2:358-67.
- <sup>51</sup> Wilcox I, Freedman SB, Allman KC, Collins FL, Leitch JW, Kelly DT. Prognostic significance of a predischage exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Sep;18(3):677-83.
- <sup>52</sup> Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: Summary article. *Circulation*. 2002; 106:1893–1900.
- <sup>53</sup> Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
- <sup>54</sup> Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
- <sup>55</sup> Steinhubl SR, Berger PD, Mann JT III, et al., for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288: 2411–2420.
- <sup>56</sup> Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189–198.
- <sup>57</sup> Hirsch J, Anand S, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103 :2994-3018
- <sup>58</sup> Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
- <sup>59</sup> Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
- <sup>60</sup> Ito M, Zipes DP. Efferent sympathetic and vagal innervation of the canine right ventricle. *Circulation* 1994;90:1459 –1468.
- <sup>61</sup> Armour JA. Myocardial ischemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc Res* 41: 41–54, 1999.
- <sup>62</sup> Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Aug;287(2):R262-71.
- <sup>63</sup> Xenopoulos, N. P. & Applegate, R. J. (1994). The effect of Vagal stimulation on left ventricular systolic and diastolic performance. *American Journal of Physiology* 266, H2167–2173.
- <sup>64</sup> Irisawa H, Brown HF, Giles WR. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993; 73: 197–227.
- <sup>65</sup> DiFrancesco D. The contribution of the pacemaker current (I<sub>f</sub>) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol (Lond)* 1991; 434: 23–40.
- <sup>66</sup> Levy MN, Martin PJ, Iano T, Zieske H. Effects of single vagal stimuli on heart rate and atrioventricular conduction. *Am J Physiol*. 1970 May;218(5):1256-62.
- <sup>67</sup> Furnival CM, Linden RJ, Snow HM. Chronotropic and inotropic effects on the dog heart of stimulating the efferent cardiac sympathetic nerves. *J Physiol* 1973; 230: 137-153
- <sup>68</sup> Levy MN, Zieske H. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J Appl Physiol* 1969; 27: 465-470

- <sup>69</sup> Persson PB, et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001;19:1699–705.
- <sup>70</sup> La Rovere MT, Bigger JT, Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478–84.
- <sup>71</sup> J. Watanabe, M. Thamilarasan, E.H. Blackstone, J.D. Thomas and M.S. Lauer, Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality the case of stress echocardiography, *Circulation* 104 (2001), pp. 1911–1916
- <sup>72</sup> X. Jouven, J.P. Empana, P.J. Schwartz, M. Desnos, D. Courbon and P. Ducimetiere, Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death, *N Engl J Med* 352 (2005), pp. 1951–1958
- <sup>73</sup> Lown B, Verrier RL: Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 294: 1165–1170, 1976
- <sup>74</sup> Kent KM, Smith ER, Redwood DR, et al: Electrical stability of acutely ischaemic myocardium: influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation* 47: 291–298, 1973
- <sup>75</sup> Goldstein RE, Karsh RB, Smith ER, Orlando M, Norman D, Farnham M, Redwood DR, Epstein SE: Influence of atropine and of vagally mediated bradycardia on the recurrence of ventricular arrhythmias following acute coronary occlusion in closed chest dogs. *Circulation* 47: 1180–1190, 1973
- <sup>76</sup> Corr PB, Gillis RA: Role of the vagus nerves in the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Circulation* 49: 86–97, 1974
- <sup>77</sup> Myers RW, Pearlman AS, Hyman RM, Goldstein RA, Kent KM, Goldstein RE, Epstein SE: Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia. *Circulation* 49: 943–947, 1974
- <sup>78</sup> Corr PB, Gillis RA: Effect of autonomic neural influences on the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Am Heart J* 89: 766–774, 1975
- <sup>79</sup> Lewis MEA-K, Bonser AH, Clutton-Brock RS, et al. (2001) Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. *Journal of Physiology*, 534, 547–552.
- <sup>80</sup> Kovach JA, Gottdiener JS, Verrier RL. Vagal modulation of epicardial coronary artery size in dogs: a two-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 1995;92:2291– 8.
- <sup>81</sup> Hodgson JMB, Marshall JJ. Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation: mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation*. 1989;79:1043–1051
- <sup>82</sup> Cohn JN, Levine TB, Olivare MT: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819–823
- <sup>83</sup> K.D. Hayashi, A.J. Moss and P.N. Yu, Urinary catecholamine excretion in myocardial infarction, *Circulation* 40 (1969), pp. 473–481
- <sup>84</sup> C. Valori, M. Thomas and J. Shillingford, Free noradrenaline and adrenalin excretion in relation to clinical syndromes following myocardial infarction, *Am J Cardiol* 20 (1970), pp. 605–609.
- <sup>85</sup> Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. (1992) Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*, 85, 790–804.
- <sup>86</sup> Kent DM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE: Electrical stability of acutely ischemic myocardium: Influences of heart rate and Vagal stimulation. *Circulation* 47: 291–298, 1973
- <sup>87</sup> Corr PB, Gillis RA: Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circ Res* 43:1, 1978.
- <sup>88</sup> Schwartz P, Vanoli E, Stramba-Badiale M, DeFerrari GM, Billman GE, Foreman RD. (1988) Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*,78, 969–979.

- <sup>89</sup> Vanoli E, DeFerrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious death with a healed myocardial infarction. *Circ Res*. 1991; 68:1471–1481
- <sup>90</sup> DeFerrari GM, Salvati P, Grossoni M, et al. (1993) Pharmacologic modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death. A Study with propranolol, methacholine and oxotremorine in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 22, 283–290.
- <sup>91</sup> Du XJ, Dart AM. Role of sympathoadrenergic mechanisms in arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 832–834
- <sup>92</sup> Brown AM: Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibres during myocardial ischaemia. *J Physiol* 109:35, 1967
- <sup>93</sup> Du X-J, Cox HS, Dart AM, Esler MD. Sympathetic activation triggers ventricular arrhythmias in rat heart with chronic infarction and failure. *Cardiovasc Res* 1999;43:919–929.
- <sup>94</sup> Richardson JA, Woods EF, Bagwell EE: Circulating epinephrine and norepinephrine in coronary occlusion. *Am J Cardiol* 5: 613-618,1960
- <sup>95</sup> Videbaek J, Christensen NJ, Sterndorff B: Serial determination of plasma catecholamines in myocardial infarction. *Circulation* 46: 846-855, 1972
- <sup>96</sup> McCance AJ, Thompson PA, Forfar JC. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease. *Eur Heart J* 1993;14:751–757.
- <sup>97</sup> Staszewska-Barczak J, Ceremuzynski L: The continuous estimation of catecholamine release in the early stages of myocardial infarction in the dog. *Clin Sci* 34: 531-539, 1968
- <sup>98</sup> Staszewska-Barczak J: The reflex stimulation of catecholamine secretion during the acute stage of myocardial infarction in the dog. *Clin Sci* 41: 419-439, 1971
- <sup>99</sup> Harris AS, Otero II, Bocage AJ: The induction of arrhythmias by sympathetic activity before and after occlusion of a coronary artery in the canine heart. *J Electrocardiol* 4: 34-43, 1971
- <sup>100</sup> Verrier, R. L., Calve & A., and Eown, B.: Effect of posterior hypothalamic stimulation on the ventricular fibrillation threshold, *Am. J. Physiol.* 228:923, 1975.
- <sup>101</sup> Verrier, R. L., Thompson, P., and Lown, B.: Ventricular vulnerability during sympathetic stimulation: role of heart rate and blood pressure, *Cardiovasc. Res.* 8602, 1974.
- <sup>102</sup> Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001–7.
- <sup>103</sup> Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
- <sup>104</sup> Cao JM, Fishbein MC, Han JB, Lai WW, Lai AC, Wu TJ, Czer L, Wolf PL, Denton TA, Shintaku IP, Chen PS, Chen LS. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 2000;101:1960 –1969.
- <sup>105</sup> Lerman BB, Engelstein ED, Burkhoff D. Mechano-electrical feedback—Role of beta-adrenergic receptor activation in mediating load-dependent shortening of ventricular action potential and refractoriness. *Circulation* 2001 1924 Jul; 104( 4): 486–490.
- <sup>106</sup> Flesch M, Maack C, Cremers B, et al. Effect of beta-blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. *Circulation* 1999 Jul 27; 100( 4): 346–353.
- <sup>107</sup> M. Rubart and D.P. Zipes, Genesis of cardiac arrhythmias electrophysiological considerations. In: D.P. Zipes, P. Libby, R. Bonow and E. Braunwald, Editors, *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Elsevier Saunders, St. Louis (2005), pp. 653–695.
- <sup>108</sup> W. Xiong, D. DiSilvestre and G. Tomaselli, Transmural heterogeneity of Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange evidence for differential expression in normal and failing hearts, *Circ Res* 97 (2005), pp. 207–209.
- <sup>109</sup> Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation*. 1990;82:1095-1105

- <sup>110</sup> Cao, J.M., et al. 2000. Nerve sprouting and sudden cardiac death. *Circ. Res.* 86: 816–821
- <sup>111</sup> Chen PS, Chen LS, Cao JM, Sharifi B, Karagueuzian HS, Fishbein MC. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardio-vasc Res.* 2001;50:409–416
- <sup>112</sup> M. Rubart and D.P. Zipes, Mechanisms of sudden cardiac death, *J Clin Invest* **115** (2005), pp. 2305–2315
- <sup>113</sup> Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 325:618-624, 1991
- <sup>114</sup> Teo K, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA.* 1993;270:1589-1595.
- <sup>115</sup> Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1996;94:2807-2816.
- <sup>116</sup> Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeier TJ, et al. Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2000 May;32(5):817-30.
- <sup>117</sup> Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, et al. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation.* 2000 Apr 11;101(14):1707-14.
- <sup>118</sup> Lemire I, Ducharme A, Tardif JC, et al. Cardiac-directed overexpression of wild-type alpha1B-adrenergic receptor induces dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Aug;281(2):H931-8.
- <sup>119</sup> Iwase M, Bishop SP, Uechi M, et al. Adverse effects of chronic endogenous sympathetic drive induced by cardiac GS alpha overexpression. *Circ Res.* 1996 Apr;78(4):517-24.
- <sup>120</sup> Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation.* 1999 Nov 30;100(22):2210-2.
- <sup>121</sup> Port JD, Bristow MR. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2001 May;33(5):887-905.
- <sup>122</sup> Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1999 Apr 15;83(8):1201-5.
- <sup>123</sup> Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, Bhakta D, Groh WJ, Miller JM, Zipes DP. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation* 2005;111:3217–3220.
- <sup>124</sup> Liu YB, Wu CC, Lu LS, Su MJ, Lin CW, Lin SF, Chen LS, Fishbein MC, Chen PS, Lee YT. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits. *Circ Res* 2003;92:1145–1152.
- <sup>125</sup> Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985 Apr;17(4):291-306.
- <sup>126</sup> Rona G, Chappel CI, Balazs T, Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *AMA Arch Pathol.* 1959 Apr;67(4):443-55.
- <sup>127</sup> Somani P, Laddu AR, Hardm HF. Nutritional circulation in the heart. 3. Effect of isoproterenol and beta adrenergic blockade on myocardial hemodynamics and rubidium-86 extraction in the isolated supported heart preparation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1970 Dec;175(3):577-92.
- <sup>128</sup> Bloom S, Davis DL. Calcium as mediator of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Am J Pathol.* 1972 Dec;69(3):459-70.
- <sup>129</sup> Opie LH, Walpoth B, Barsacchi R: Calcium and catecholamines: Relevance to cardiomyopathies and significance in therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17 (suppl 2) : 21-34



- <sup>130</sup> Hayashi KD, Moss AJ, Yu PN. Urinary catecholamine excretion in myocardial infarction. *Circulation*. 1969 Oct;40(4):473-81.
- <sup>131</sup> GAZES PC, RICHARDSON JA, WOODS EF. Plasma catechol amine concentrations in myocardial infarction and angina pectoris. *Circulation*. 1959 May;19(5):657-61.
- <sup>132</sup> Karlsberg RP, Penkoske PA, Cryer PE, Corr PB, Roberts R. Rapid activation of the sympathetic nervous system following coronary artery occlusion: relationship to infarct size, site, and haemodynamic impact. *Cardiovasc Res*. 1979 Sep;13(9):523-31.
- <sup>133</sup> Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J*. 1981 Jul;102(1):24-9.
- <sup>134</sup> McCance AJ, Thompson PA, Forfar JC. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease. *Eur Heart J*. 1993 Jun;14(6):751-7.
- <sup>135</sup> Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1978 Feb;41(2):233-43.
- <sup>136</sup> JN Cohn, TB Levine, MT Olivari, V Garberg, D Lura, GS Francis, AB Simon, and T Rec-tor. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-823
- <sup>137</sup> Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic Care* 1985; 8: 491-8.
- <sup>138</sup> Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978; 2: 52-3.
- <sup>139</sup> Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
- <sup>140</sup> Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-93.
- <sup>141</sup> Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:428-492.
- <sup>142</sup> Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pac-ing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043-1065.
- <sup>143</sup> Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Mal-fatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, and Malliani A. Power spec-tral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal in-teraction in man and conscious dog. *Circ Res* 59: 178-193, 1986.
- <sup>144</sup> Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*. 1993;72:821-822.
- <sup>145</sup> Malliani A, Lombardi F, and Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J* 71: 1-2, 1994.
- <sup>146</sup> Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-83.
- <sup>147</sup> Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850 -5.
- <sup>148</sup> Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, et al. Heart rate variability and pro-gression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Aug;19(8):1979-85.
- <sup>149</sup> Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary atheroscle-rosis. *J Cardiovasc Pharm* 1987;10 Suppl 2: S100-2.
- <sup>150</sup> Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80:7L-14L.

- <sup>151</sup> Zucker H. Irving. Novel Mechanisms of Sympathetic Regulation in Chronic Heart Failure. *Hypertension*. 2006;48:1005-1011.
- <sup>152</sup> Diego F. Da'vila\*, Tulio J. Nu'ñ ez, Rodolfo Odreman, Carmen A. Mazzei de Da'vila. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int Journal of Cardiology* 101 (2005) 343– 346
- <sup>153</sup> Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998;98:1510–6.
- <sup>154</sup> W. Townsend Porter. On the Results of Ligation of the Coronary Arteries. *J. Physiol.* 1893;15;121-248
- <sup>155</sup> Lombardi F, Casalone C, Della Bella P, Malfatto G, Pagani M, Malliani A. Global versus regional myocardial ischaemia: differences in cardiovascular and sympathetic responses in cats. *Cardiovasc Res* 1984;18:14-23.
- <sup>156</sup> Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A: A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 217:703, 1969
- <sup>157</sup> Cox VW, Robertson HF: The effect of stellate ganglionectomy on the cardiac function of intact dogs, and its effect on the extent of myocardial infarction and on cardiac function following coronary artery occlusion. *Am Heart J* 12: 285-300, 1936
- <sup>158</sup> Lombardi F, Verrier RL, Lown B: Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamics, and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1983;105:958-965
- <sup>159</sup> Kliks BR, Burgess MJ, Abildskov JA: Influence of sympathetic tone on ventricular fibrillation threshold during experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 36:45, 1975.
- <sup>160</sup> Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982;66:874–880.
- <sup>161</sup> Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba BM, De FGM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969–79.
- <sup>162</sup> Rimoldi O. Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990;258:H967-H976.
- <sup>163</sup> Hull SS Jr, Evans AR, Vanoli E, Adamson PB, Stramba- Badiale M, Albert DE, Foreman RD, Schwartz PJ: Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *JAm Coll Cardiol* 1990;16:978-985
- <sup>164</sup> Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardio-cardiac sympatho-vagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973; 32: 215–20.
- <sup>165</sup> Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability — What they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821–2.
- <sup>166</sup> Opie LH: The glucose hypothesis: Relation to acute myocardial ischaemia. *J Mol Cell Cardiol* 1: 107–114, 1970
- <sup>167</sup> Bing RJ, Siegel A, Vitale A, et al. Metabolic studies on the human heart in vivo I. Studies on carbohydrate metabolism of the human heart. *Am J Med* 1953;15:284-296
- <sup>168</sup> Randle PJ: Regulation of glycolysis and pyruvate oxidation in cardiac muscle. *Circ Res* 38 (Suppl 1): I8–I15, 1976
- <sup>169</sup> Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1:785–789.
- <sup>170</sup> Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, Itoi T, Schonekess BO. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1213:263-276.
- <sup>171</sup> Elsas LJ, Longo N: Glucose transporters. *Annu Rev Med* 43: 377–393, 1992
- <sup>172</sup> Taegtmeier H: Energy metabolism of the heart: From basic concepts to clinical applications. *Curr Prob Cardiol* 19: 59–113, 1994

- <sup>173</sup> Young LH, Renfu Y, Russell R, Hu X, Caplan M, Ren J, Shulman GI, Sinusas AJ. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation*. 1997;95:415-422.
- <sup>174</sup> Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999; 99: 578–88.
- <sup>175</sup> Hue L, Beauloye C, Marsin AS, Bertrand L, Horman S, Rider MH. Insulin and ischemia stimulate glycolysis by acting on the same targets through different and opposing signaling pathways. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34(9):1091–7.
- <sup>176</sup> Mochizuki S, Neely JR. Control of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol*. 1979;11:221–236.
- <sup>177</sup> McMillan JB, Hudson EK, Van Winkle WB: Evidence for malonyl- CoA-sensitive carnitine acyl-CoA transferase activity in sarcoplasmic reticulum of canine heart. *J Mol Cell Cardiol* 24: 259–268, 1992
- <sup>178</sup> Dyck JR, Lopaschuk GD. Malonyl CoA control of fatty acid oxidation in the ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34(9):1099–109.
- <sup>179</sup> Opie LH. *The Heart: Physiology, From Cell to Circulation*. 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 2004.
- <sup>180</sup> Kübler W, Spieckermann PG: Regulation of glycolysis in the ischemic and the anoxic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1: 351–377, 1970
- <sup>181</sup> Jennings RB, Reimer KA: The cell biology of acute myocardial ischaemia. *Annu Rev Med* 42: 225–246, 1991
- <sup>182</sup> Sambandam N, Lopaschuk GD. AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. *Prog Lipid Res* 2003;42(3):238–56.
- <sup>183</sup> Rovetto MJ, Lamferton WF, Neely JK. Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat heart. *Circ Res* 1975;37:742-51.
- <sup>184</sup> King LM, Opie LH. Glucose delivery is a major determinant of glucose utilisation in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 381±392.
- <sup>185</sup> King LM, Boucher FR, Opie LH: Glucose uptake in the myocardium with changes in coronary flow and concentration – theoretical basis of positron emission tomography ‘mismatch’ concept (abstr). *Eur Heart J* 17 (Suppl): 16, 1
- <sup>186</sup> Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation*. 1997;95:313–315.
- <sup>187</sup> Opie LH, Sack MN. Metabolic Plasticity and the Promotion of Cardiac Protection in Ischemia and Ischemic Preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34(9):1077–1089.
- <sup>188</sup> Bricknell OL, Opie LH: Effects of substrates on tissue metabolic changes in the isolated rat heart during underperfusion and on release of lactate dehydrogenase and arrhythmias during reperfusion. *Circ Res* 43: 102–115, 1978
- <sup>189</sup> King LM, Opie LH. Glucose and glycogen utilisation in myocardial ischemia – Changes in metabolism and consequences for the myocyte. *Mol Cell Biochem* 180: 3–26, 1998.
- <sup>190</sup> KURIEN VA, OLIVER MF. Free fatty acids during acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 1971; 13: 361.
- <sup>191</sup> Oliver MF, Opie LH: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 343: 155–158, 1994
- <sup>192</sup> Clarke B, Wyatt KM, May GR, McCormack JG: On the roles of long-chain acyl carnitine accumulation and impaired glucose utilization in ischaemic contracture development and tissue damage in guinea pig heart. *J Mol Cell Cardiol* 28: 171–181, 1996
- <sup>193</sup> Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischaemia and infarct size. *Am J Cardiol* 1975;36:938–953.
- <sup>194</sup> Lerch R, Tamm C, Papageorgiou I, Benzi RH. Myocardial fatty acid oxidation during ischemia and reperfusion. *Mol Cell Biochem* 1992; 116: 103.
- <sup>195</sup> Lopaschuk GD. Alterations in fatty acid oxidation during reperfusion of the heart after myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:11A–16A.
- <sup>196</sup> Opie L. Metabolic response during impending myocardial infarction, 1: relevance of studies of glucose and fatty acid metabolism in animals. *Circulation* 1972;45:483–90.

- <sup>197</sup> Gnaïm C, McGuire D. Glucose-insulin-potassium therapy for acute myocardial infarction: What goes around comes around. *Am Heart J* 2004;148:924–30.
- <sup>198</sup> Opie LH. Glucose and the metabolism of ischaemic myocardium. *Lancet* 1995; 345: 1520–1.
- <sup>199</sup> Apstein CS. Increased glycolytic substrate protection improves ischemic cardiac dysfunction and reduces injury. *Am Heart J* 2000; 139:S107–14.
- <sup>200</sup> Russell RO Jr, Rogers WJ, Mantle JA, et al. Glucose-insulin-potassium, free fatty acids and acute myocardial infarction in man. *Circulation* 1976;53:I207–9.
- <sup>201</sup> Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005;115:2069–2072.
- <sup>202</sup> Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Effect of Hyperglycemia and Insulin in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99[suppl]:12H–18H
- <sup>203</sup> Zhang L, Li YH, Zhang HY, Chen ML, Gao MM, Hu AH, Yang HS. High-dose glucose-insulin-potassium treatment reduces myocardial apoptosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2005;35:164–170.
- <sup>204</sup> McNulty PH, Pfau S, Deckelbaum LI. Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action. *Am J Cardiol* 2000;85:161–165.
- <sup>205</sup> Sundell J, Knuuti J. Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovascular Research* 57 (2003) 312–319
- <sup>206</sup> Marano L, Bestetti A, Lomuscio A et al. Effects of infusion of glucose–insulin–potassium on myocardial function after a recent myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2000;55:9–15.
- <sup>207</sup> D. Hasdai, S. Behar, L. Wallentin, N. Danchin, A. K. Gitt, E. Boersma, P. M. Fioretti, M. L. Simoons and A. Battler. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* (2002) 23, 1190–1201
- <sup>208</sup> Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002 Aug;23(15):1177–89.
- <sup>209</sup> Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598–660.
- <sup>210</sup> Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437–46.
- <sup>211</sup> Mittra B. Potassium, glucose, and insulin in treatment of myocardial infarction. *Lancet*. 1965;2:607–609.
- <sup>212</sup> Apstein CS, Taegtmeyer H. Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: the time has come for a large, prospective trial. *Circulation*. 1997;96:1074–1077.
- <sup>213</sup> Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation*. 1997;96:1152–1156.
- <sup>214</sup> Diaz R, Paolasso EC, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, Isea JE, Romero G, on behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation*. 1998;98:2227–2234.
- <sup>215</sup> Yusuf S, Mehta SR, Díaz R, et al. Challenges in the conduct of large simple trials of important generic questions in resource-poor settings: the CREATE and ECLA trial program evaluating GIK (glucose, insulin and potassium) and low-molecular-weight heparin in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148: 1068–1078.
- <sup>216</sup> Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. A randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment

in diabetic patients with acute myocardial infarction: effects on one year mortality. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57– 65.

<sup>217</sup> Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650–61.

<sup>218</sup> Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:849–854.

<sup>219</sup> Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1748-1754.

<sup>220</sup> Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773–778.

<sup>221</sup> Ceremuzynski L, Budaj A, Czepliel A, et al. Low dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized Multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13: 191-200.

<sup>222</sup> Carl S. Apstein. Glucose-Insulin-Potassium for Acute Myocardial Infarction : Remarkable Results From a New Prospective, Randomized Trial. *Circulation* 1998;98:2223-2226

<sup>223</sup> Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Bollwein H, et al. A randomized evaluation of the effects of glucose insulin- potassium infusion on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am Heart J* 2004;148:e3

<sup>224</sup> Van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, et al. Glucose-insulin potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Glucose-Insulin-Potassium Study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:784 - 91.

<sup>225</sup> Van der Horst IC, Timmer JR, Ottervanger JP, et al. Glucose-insulinpotassium and reperfusion in acute myocardial infarction: rationale and design of the Glucose-Insulin-Potassium Study-2 (GIPS-2). *Am Heart J* 2005;149:585–91.

<sup>226</sup> Rasoul S et al. One year outcomes after glucose–insulin–potassium in ST elevation myocardial infarction. The Glucose–insulin– potassium study II . *Int J Cardiol* (2007)

<sup>227</sup> Krljanac G, Vasiljevic Z, Radovanovic M, Stankovic G, Milic N, Stefanovic B, Kostic J, Mitrovic P, Rodavanovic N, Dragovic M, et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on ST-elevation myocardial infarction in patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2005;96:1053–1058.

<sup>228</sup> Tayo AA, Ellen CK, Joaquin EC. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on plasma free fatty acid concentrations in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:1288 –1289.

<sup>229</sup> Yazici M, Demircan S, Durna K, yasar E, Acar Z, Sahin M. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial damage due to percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2005; 96:1517–1520.

<sup>230</sup> Webb SW, Adgey AAJ, Pantridge JF: Autonomic disturbance at onset of acute myocardial ischemia. *Br Med J* 1972;3:89-92

<sup>231</sup> Pantridge JF, Webb SW, Adgey AAY. Arrhythmias in the first hours of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 1981;23:265- 278.

<sup>232</sup> Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;60:1239-1245.

<sup>233</sup> Singh N, Mironow D, Armstrong P et al for the GUSTO ECG Substudy Investigators: Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. *Circulation*, 1996; 93: 1388–95

<sup>234</sup> Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, et al. Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction, *Am J Cardiol* 1996;77:1037-1044.

- <sup>235</sup> Akselrod S, Arbel J, Oz O, Benary V, David D. Spectral analysis of HR fluctuations in the evaluation of autonomous control during acute myocardial infarction. *Comput Cardiol* 1985; 12: 315-8.
- <sup>236</sup> Luria MH, Sapoznikov D, Golon D, et al. Early heart rate variability alterations after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;125:676-81.
- <sup>237</sup> McAreavey D, Neilson JMM, Ewing DJ, Russel DC. Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1989;62:165-170.
- <sup>238</sup> Pipilis A, Flather M, Ormerod O, Sleight P. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol* 1991;67:1137-9.
- <sup>239</sup> Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linna Luoto MM, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1990;65:391-393.
- <sup>240</sup> Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81: 537-547
- <sup>241</sup> Kamath MV, Fallen EL. Diurnal variations of neurocardiac rhythms in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68: 155-160.
- <sup>242</sup> Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992;123:1521-1529.
- <sup>243</sup> Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1049-54.
- <sup>244</sup> Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
- <sup>245</sup> Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-15.
- <sup>246</sup> Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:891-8.
- <sup>247</sup> Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
- <sup>248</sup> Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR Variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-34.
- <sup>249</sup> Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett D, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-97.
- <sup>250</sup> Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era: the GISSI-2 results. *Circulation*. 1996;94:432- 436.
- <sup>251</sup> La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-7.
- <sup>252</sup> Yusuf F, Flather M, Pogue J et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
- <sup>253</sup> McCance AJ, Thompson PA, and Forfar JC. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease. *Eur Heart J* 14: 751-757, 1993.

- <sup>254</sup> Stubbs, P. J., Laycock, J., Alaghband-Zadeh, J., Carter, G. and Noble, M. I. (1999) Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. *Clin. Sci.* 96, 589–595
- <sup>255</sup> Graham, L. N., Smith, P. A., Stoker, J. B., Mackintosh, A. F. and Mary, D. A. (2004) Sympathetic neural hyperactivity and its normalization following unstable angina and acute myocardial infarction. *Clin. Sci.* 106, 605–611
- <sup>256</sup> Huang J, Sopher SM, Leatham E et al. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1995; 130:772–9.
- <sup>257</sup> Lanza GA, Pedrotti P, Rebuzzi AG, Pasceri V, Quaranta G, Maseri A. Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:263–267.
- <sup>258</sup> Kennon S, Price CP, Mills PG, MacCallum PK, Cooper J, Hooper J, Clarke H, Timmis AD. Cumulative risk assessment in unstable angina: clinical, electrocardiographic, autonomic, and biochemical markers. *Heart* 2003;89:36–41.
- <sup>259</sup> Manfrini O, Pizzi C et al. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;17:1560–6.
- <sup>260</sup> Kovach JA, Gottdiener JS, Verrier RL. Vagal modulation of Epicardial coronary artery size in dogs: a two-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 1995;92:2291–8.
- <sup>261</sup> Lanza GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, Angeloni G, Sestito A, Ciriello G, La Torre G, Crea F, Maseri A. Prognostic value of ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with unstable angina. *Heart* 2006; 92: 1055-1063
- <sup>262</sup> Rackley CE, Russell RO, Rogers WJ, Mantle JA, McDaniel HG, Papapietro SE. Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981;102:1038–49.
- <sup>263</sup> Stanley AW, Moraski RE, Russell RO, Rogers WJ, Mantle JA, Kriesberg RA, McDaniel HG, Rackley CE. Effects of glucose-insulin-potassium on myocardial substrate availability and utilization in stable coronary artery disease: studies on myocardial carbohydrates, lipid and oxygen arterialcoronary sinus differences in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1975;36:929 –937.
- <sup>264</sup> Apstein CS. The benefit of glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction (and some concerns). *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 792–795.
- <sup>265</sup> Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose-insulin-potassium solutions. *J Card Surg.* 1994 May;9(3 Suppl):474-8.
- <sup>266</sup> Celkan MA, Kazaz H, Daglar B, Celik A, Koruk S, Kocoglu H. Effects of glucose-insulin potassium solution on cardiac cytokines and enzymes. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Dec;54(8):532-6.