

¹ Μονάδα Εμφραγμάτων, Νοσοκομείο «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

² Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

³ Β' Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «Η Ελπίς», Αθήνα

Ο ρόλος της αμιωδαρόνης σε ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή

ΑΓΓΕΛΙΝΑ Α.¹, ΞΑΝΘΟΣ Θ.², ΠΑΠΑΛΙΜΝΑΙΟΥ Β.³, ΣΥΡΙΓΟΣ Δ.^{2,3}, ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Λ.²

Η κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί την σοβαρότερη αρρυθμία που αν δεν αντιπετωπιστεί άμεσα δυνατόν να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο.

Η αμιωδαρόνη αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά αντιαρρυθμικά φάρμακα και είναι ικανή να συμβάλει αποτελεσματικά στην αποκατάσταση της κοιλιακής μαρμαρυγής και συνεπώς στη μείωση των θανάτων από ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή.

Στην παρούσα εργασία εκτιμάται ο ρόλος της ενδοφλέβιας χορήγησης στην θεραπεία της ανθεκτικής κοιλιακής μαρμαρυγής. Γίνεται επίσης μια παθοφυσιολογική, φαρμακοκινητική και θεραπευτική προσέγγιση του όλου θέματος, ενώ γίνεται ευρεία αναφορά στην διεθνή βιβλιογραφία.

Λέξεις-κλειδιά: Amiodarone, ventricular fibrillation, ventricular tachyarrhythmias, ischemic heart disease.

Εισαγωγή

Η κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί την σοβαρότερη αρρυθμία και συνιστά την πλήρη κατάργηση κάθε συντονισμένης κοιλιακής εκπόλωσης και συστολής, ενώ συνεπάγεται την διακοπή της κυκλοφορίας και τον θάνατο. Κατά γενική παραδοχή, δεν αυτοαναστασεται, εφόσον δεν χορηγηθούν ανταρρυθμικά φάρμακα και αν δεν γίνει ηλεκτρικός απινιδισμός, επιφέρει αναπόδραστα τον θάνατο. Είναι επακόλουθο πολύ πρώιμων κοιλιακών έκτακτων συστολών ή κοιλιακών ταχυαρρυθμιών με πολύ μεγάλη συχνότητα και θεωρείται καταλυτική για την πρόγνωση των ασθενών με κοιλιακές ταχυκαρδίες. Η αμιωδαρόνη αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά αντιαρρυθμικά φάρμακα και είναι ικανή να συμβάλει σημαντικά και αποτελεσματικά στην αποκατάσταση της κοιλιακής μαρμαρυγής και συνεπώς, στην αντιμετώπιση και μείωση των του θανάτου των ασθενών με επιμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η αντιαρρυθμική δράση της αμιωδαρόνης έγινε γνωστή, περίπου, στις αρχές του 1970 στις ΗΠΑ για την αντιμετώπιση αλλά και θεραπεία των κοιλιακών αρρυθμιών. Τα τελευταία χρόνια, η αμιωδαρόνη θεωρείται μία ουσία για την οποία γίνονται συνεχώς επιστημονικές έρευνες, προκειμένου να διαπιστωθεί ο ρόλος της αλλά και ο χρόνος δράσης της στην ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή. Πολυάριθμα ερευνητικά πρωτόκολλα και επιστημονικές έρευνες σε διεθνές επίπεδο ανέδειξαν την αμιωδαρόνη ως επιλογή πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της κοιλιακής μαρμαρυγής και άλλων ποικίλων κοιλιακών αρρυθμιών.^{1,2}

Σκοπός της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η εκτίμηση της διαχρονικής μεταβολής του ουδού πρό-

κλήσης και ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από τυχρά ενδοφλέβια χορήγηση αμιωδαρόνης σε ποικίλες περιπτώσεις, όπως αυτής της οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου και σε υπερκοιλιακές αρρυθμίες.

1. Ενδοφλέβια αμιωδαρόνη

1.1 Δράση σε κυτταρικό επίπεδο-ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις

Η δράση της αμιωδαρόνης σε κυτταρικό επίπεδο είναι πολλαπλή και σύνθετη, παρεμβαίνοντας σε ποικίλες παραμέτρους της ηλεκτρικής συμπεριφοράς του κυττάρου.

1.1.1 Δυναμικό ενέργειας - Παραγωγή

Το μυοκαρδιακό κύτταρο, περιβαλλόμενο από μιας υψηλής αντίστασης, εκλεκτικά διαπερατής στα ιόντα, κυτταρική μεμβράνη (σαρκείλημα), έχει τη δυνατότητα να παράγει και να άγει ηλεκτρικά δυναμικά. Η εκλεκτική αυτή διαπερατότητα διασφαλίζεται από την παρουσία ανοιγμάτων κατά μήκος του σαρκειλήματος, τους διαύλους ιόντων, τα οποία είναι κυρίως πρωτεϊνικά ή φωσφολιποπρωτεϊνικά μόρια, που ευνοούν την εκλεκτική μετακίνηση ενός ιόντος έναντι των υπολοίπων. Η λειτουργία των διαύλων αυτών ελέγχεται από ειδικούς νευρουποδοχείς (receptor operated channels), είτε από μεταβολές του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης (voltage operated channels). Πύλες, επηρεασμένες από τα ηλεκτρικά πεδία και τον χρόνο, ανοίγουν και κλείνουν με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπουν την παροδική διέλευση του ιόντος μέσω του διαύλου.³

Η διέγερση της καρδιάς πραγματοποιείται μέσω

του δυναμικού ενεργείας, μιας αιφνίδιας αλλαγής της υπάρχουσας στην κυτταρική μεμβράνη διαφοράς δυναμικού που επισυμβαίνει λόγω της διαφοράς δυναμικού και οδηγεί σε παροδική εκπόλωση. Όσον αφορά το κολποκοιλιακό, το κοιλιακό μυοκάρδιο και τις ίνες του Purkinje η εκπόλωση διενεργείται μέσω της ταχύτατης διάνοιξης των διαύλων νατρίου, σε αντίθεση με το φλεβοκόμβο και τον κολποκοιλιακό κόμβο, όπου η εκπόλωση πραγματοποιείται αργά, μέσω των βραδέως ανταποκρινόμενων διαύλων ασβεστίου. Οι διαύλοι νατρίου και ασβεστίου μεταπίπτουν ακολούθως στην απενεργοποιημένη μορφή, όπου και παραμένουν μέχρι την έναρξη της επαναπόλωσης.⁴

1.1.2 Δυναμικό ενέργειας – Αγωγή

Η ταχύτητα με την οποία το δυναμικό ενέργειας μεταδίδεται κατά μήκος της μεμβράνης του μυοκαρδιακού κυττάρου καθορίζεται, κυρίως, από το ρυθμό με τον οποίο πραγματοποιείται η εκπόλωση (V/T), από τη σχέση δηλαδή της αναπτυσσόμενης διαφοράς δυναμικού προς το χρόνο (Vmax). Η ταχύτητα αυτή, εξαρτάται άμεσα από την διαπερατότητα των διαύλων ιόντων νατρίου (τον αριθμό των ανοιχτών κατά την διάρκεια εκπόλωσης διαύλων) προκειμένου για το κολπικό και το κοιλιακό μυοκάρδιο και των διαύλων ιόντων ασβεστίου για το κολποκοιλιακό σύστημα αγωγιμότητας. Επιπλέον, καθώς το δυναμικό ενεργείας μεταδίδεται από κύτταρο σε κύτταρο, δομικά στοιχεία του μυοκαρδιακού ιστού και ειδικότερα η πυκνότητα αλλά και η θέση των κώνων συνύψους, θα αποτελέσει έναν επιπλέον παράγοντα που θα επηρεάσει την ταχύτητα αγωγής στο μυοκαρδιακό ιστό.^{4,5}

1.1.3 Κυτταρική δράση της αμιωδαρόνης - Ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις

Ο μηχανισμός με τον οποίο δρα η ενδοφλέβια αμιωδαρόνη δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Η άμεση δράση της θα πρέπει να αποδοθεί κυρίως στην ίδια την ουσία και όχι στο βασικό μεταβολίτη της, την διισαιθυλοαμιωδαρόνη, ουσία ηλεκτροφυσιολογικά ενεργός, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιαρρυθμική δράση της χρόνιας από του στόματος χορηγούμενης μορφής, αλλά δεν ανιχνεύεται άμεσα, στο πλάσμα ή στο μυοκάρδιο μετά από ενδοφλέβια έγχυση.⁶

Η αμιωδαρόνη αποκλείει τους διαύλους ιόντων νατρίου με σύνδεση της που αφορά εκλεκτικά την αδρανισμένη μορφή αυτών. Συνεπώς, ο διαθέσιμος, για την διάνοιξη, αριθμός διαύλων περιορίζεται σημαντικά, με συνέπεια τη μείωση της μέγιστης ταχύτητας εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης και ελάττωση της ταχύτητας αγωγής στο κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο. Εκτός από τους διαύλους ιόντων νατρίου, η αμιωδαρόνη αποκλείει τους βραδείας αγωγής διαύλους ιόντων ασβεστίου, προκαλώντας έτσι ελάττωση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, μέσω επιβράδυνσης της ενδοκομβικής ταχύτητας αγωγής. Κατά συνέπεια, παρατείνει το διάστημα AH, δράση που είναι συχνά εξαρτώμενη και ως εκ τούτου ενισχύεται στις υψηλές καρδιακές συχνότητες. Τέλος αποκλείει τους διαύλους ιόντων καλίου, προκαλώντας

την παράταση του δυναμικού ενέργειας. Η δράση αυτή, πλέον χαρακτηριστική για την από του στόματος χορηγούμενη μορφή (η οποία και την κατατάσσει στα αντιαρρυθμικά τύπου III) είναι υποσημειωμένη για την ενδοφλέβια αμιωδαρόνη.⁷

Πέρα από την πολυσύνθετη εμπλοκή της αμιωδαρόνης στη λειτουργία των διαύλων ιόντων, η δράση της στο κυτταρικό επίπεδο φαίνεται να επεκτείνεται και στη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Εκτός από τη μη ανταγωνιστική α και β ανασταλτική δράση της, η οποία είναι ήδη γνωστή από τη δεκαετία του 70, πρόσφατες μελέτες αποδίδουν στην ενδοφλέβια μορφή του φαρμάκου και συμπαθολυτική δράση. Συνεπώς, η αμιωδαρόνη φέρεται να περιορίζει τα φορτία νορεπινεφρίνης του μυοκαρδιακού ιστού, παρεμβαίνοντας στην ενδονευρονική αποθήκευση αυτής και επιταχύνοντας την μετατροπή προς τον αδρανή ενδονευρονικό μεταβολίτη, την διυδροξυφαινυλ-γλυκόλη (DHPG). Η συνολική αντισυμπαθητική δράση ενισχύει την παράταση της κολποκοιλιακής αγωγής αλλά και καταστέλλει τον παθολογικό αυτοματισμό αιτιολογώντας, ίσως, τη μικρή προαρρυθμική δράση του φαρμάκου.^{6,7}

1.2 Φαρμακοκινητική

Η φαρμακολογία της ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης είναι εξαιρετικά σύνθετη και ανεπαρκώς κατανοητή. Ο μη υδατοδιαλυτός χαρακτήρας της καθιστά απαραίτητη τη χρήση ειδικού διαλύτη. Συγκεκριμένα, ο πολυσορβίτης 80, ο οποίος χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα, δεν θεωρείται ο ιδανικότερος. Πρόκειται για ουσία, ηλεκτροφυσιολογικά ενεργή, με ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις (ελάττωση καρδιακής συχνότητας, επιβράδυνση κολποκοιλιακής αγωγής, παράταση ανερέθιστης περιόδου κολπικού και κοιλιακού μυοκαρδίου), οι οποίες είναι πιθανό να αλλοιώνουν το ηλεκτροφυσιολογικό προφίλ του φαρμάκου. Επιπροσθέτως, ο πολυσορβίτης 80 φέρεται σήμερα ο κύριος υπεύθυνος για την υποτασική δράση του, εμπορικά, διαθέσιμου σκευάσματος.⁸

Μετά την ενδοφλέβια έγχυση της, ένα μεγάλο ποσοστό της αμιωδαρόνης θα συνδεθεί με πρωτεΐνες πλάσματος και κυρίως την αλβουμίνη. Ακολουθεί ταχέως ευρεία κατανομή σε πολλούς ιστούς και υγρά σώματος, κατά τρόπο που ερμηνεύεται καλύτερα με τη χρήση μοντέλου κατανομής τριών διαμερισμάτων. Υψηλή συγκέντρωση αμιωδαρόνης παρατηρείται στο εν τω βάθει διαμέρισμα (λεμφαδένες, ήπαρ, πνεύμονες, λιπώδης ιστός) και μικρότερες συγκεντρώσεις της στο περιφερικό διαμέρισμα (μύες, εγκέφαλος), με μικρότερο όγκο κατανομής και μικρότερη σταθερά διαλυτότητας.⁹

Όσον αφορά το μυοκάρδιο, το οποίο αποτελεί το βασικό όργανο στόχο, η αμιωδαρόνη εμφανίζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις. Λόγω της ιδιαίτερης φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς της και του ευρύτατου όγκου κατανομής, απαιτούνται υψηλές δόσεις φόρτισης, ώστε να επιτευχθεί ταχέως η αρρυθμολογική δραστηριότητα συγκέντρωσης του φαρμάκου.⁹

Ο μεταβολισμός της αμιωδαρόνης προς τον βασικό μεταβολίτη, τη διισαιθυλοαμιωδαρόνη, λαμβάνει χώρα

στο ήπαρ. Σε αντίθεση με την χορηγούμενη από του στόματος μορφή, η παραγόμενη μετά από ενδοφλέβια έγχυση, ποσότητα δυσαιθυλοαμωδαρόνης είναι σημαντικά μικρότερη, εκτός αν η έγχυση του φαρμάκου συνεχιστεί για πολλές ημέρες. Η τελική αποβολή του φαρμάκου μέσω του χολικού συστήματος χωρίς την συμμετοχή της νεφρικής οδού έχει ως συνέπεια, σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, να μην απαιτείται η προσαρμογή της δοσολογίας. Με πιθανή εξαίρεση την ηπατική ανεπάρκεια, οι συστηματικές παθήσεις, ως εκ τούτου και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δεν απαιτούν ελάττωση/προσαρμογή της δοσολογίας.¹⁰

Η αμωδαρόνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως, εμφανίζει αρνητική, ινότροπο δράση, ενώ παράλληλα δρα αγγειοδιασταλτικά τόσο στο συστηματικό αρτηριακό δίκτυο όσο και στα στεφανιαία αγγεία. Η συνολική αιμοδυναμική της επίδραση εξαρτάται αφενός μεν από τον ρυθμό έγχυσης της, αφετέρου δε από τον βαθμό τυχόν υποκείμενης δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Κατά συνέπεια, η υπόταση που αποτελεί τη βασική αιμοδυναμική της επιπλοκή, αποδίδεται, εν μέρει, στον διαλύτη αυτής, παρατηρείται και σε άτομα με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας ενώ είναι εύκολο αποφευχθεί, εάν επιβραδυνθεί ο ρυθμός έγχυσης.^{9,10}

2. Κοιλιακή μαρμαρυγή

Η κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί το συνθέςτερο μηχανισμό αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Κατά τη διάρκεια της, η συντονισμένη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου αίρεται, με αποτέλεσμα να μην παράγεται η απαραίτητη συστολική τάση. Η ροή μηδενίζεται και ο θάνατος επέρχεται μέσα σε λίγα λεπτά, εάν η αρρυθμία δεν αναταχθεί με απινίδωση. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, τα κοιλιακά ηλεκτρικά επάρματα παρουσιάζονται ασύγχρονα και ανοργάνωτα, με ποικίλο σχήμα και μέγεθος, ενώ η κολπική λειτουργία δύναται να διατηρείται αλλά τα επάρματα P δεν είναι εμφανή. Τελικά η ανοξία του μυοκαρδίου θα οδηγήσει σε παύση κάθε καρδιακής λειτουργίας.

2.1 Αιτιολογία

Η συνηθέστερη αιτία κοιλιακής μαρμαρυγής είναι η στεφανιαία νόσος, η οποία και ανευρίσκεται στο 70% με 80% των περιπτώσεων αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Ο ρόλος των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων (ρήξη πλάκας, συσσώρευση αιμοπεταλίων, θρόμβος) και συνεπώς οξείας ισχαιμίας στην έκλυση της θανατηφόρου αρρυθμίας είναι υπό διερεύνηση με διάφορες μελέτες να περιγράφουν ποσοστά οξείας θρόμβωσης από 15% έως 65%, ενώ το ποσοστό ανεύρεσης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, με ιστοπαθολογική απόδειξη, είναι σημαντικά χαμηλότερο.¹¹

Άλλη συχνή αιτία κοιλιακής μαρμαρυγής αποτελούν οι μυοκαρδιοπάθειες. Κατά συνέπεια, άτομα με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αντιπροσωπεύουν έναν ιδιαίτερα υψηλό κινδύνου πληθυσμό, ενώ το 50% των πασχόντων από διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια, πεθαίνει αιφνιδίως. Συγγενείς καρδιόπαθειες, βαλβιδοπάθειες, ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες (σύνδρομο WPW, σύνδρομο μακρύ QT) αλλά και επίκτητες κλινι-

κές καταστάσεις, όπως ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, αντιαρρυθμικά φάρμακα, στο σύνολό τους προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της θανατηφόρου αρρυθμίας.¹²

2.2 Μηχανισμοί ανάταξης

Η διαθωρακική ή ενδοκαρδιακή απινίδωση αποτελεί μια κοινώς αποδεκτή και ευρέως χρησιμοποιούμενη μορφή θεραπείας για ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ή άλλες επικίνδυνες για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες. Ο μηχανισμός, ωστόσο, μέσω του οποίου, η χορηγούμενη ηλεκτρική ενέργεια διακόπτει τη μαρμαρυγή και οδηγεί σε αποκατάσταση οργανωμένης ηλεκτρικής δραστηριότητας, δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Η πρώτη απόπειρα ερμηνείας της επιτυχούς απινίδωσης, πραγματοποιήθηκε από τον Wiggers το 1940 ο οποίος διατύπωσε μία υπόθεση βάση της οποίας, απαραίτητη προϋπόθεση για επιτυχή απινίδωση αποτελούσε η πλήρης εξαφάνιση από την απινίδωση κάθε καρδιακής δραστηριότητας που προκαλούσε μαρμαρυγή, κατά τέτοιο τρόπο ώστε να δοθεί στην καρδιά η δυνατότητα επανεκκίνησης με φυσιολογική ηλεκτρική λειτουργία.¹³

Τα μεταγενέστερα έτη, διεξήχθησαν πολλές μελέτες προσπαθώντας να απαντήσουν σε ερωτήματα που αφορούσαν το φαινόμενο της επιτυχούς απινίδωσης. Η εξάλειψη της υπάρχουσας μαρμαρυγικής δραστηριότητας από την ηλεκτρική εκκίνηση δεν θεωρούνταν αρκετή με επανένταξη της μαρμαρυγής, από το ίδιο το χορηγούμενο για την ανάταξη ηλεκτρικό ερέθισμα, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για επιτυχή έκβαση.^{14,15,16}

2.3 Ουδός πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής

Από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα ήταν γνωστό ότι η εφαρμογή ενός ηλεκτρικού ερεθίσματος κατάλληλης εντάσεως στο κοιλιακό μυοκάρδιο, ήταν δυνατό να προκαλέσει κοιλιακή μαρμαρυγή. Η εφαρμογή ερεθισμάτων προοδευτικά αυξανόμενης έντασης κατά την υπερευαίσθητη περίοδο, καθιέρωσαν την έννοια της οδού πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής ως το ελάχιστο σε ένταση ερέθισμα που είναι ικανό να προκαλέσει τη θανατηφόρο αρρυθμία.¹⁷

Το γεγονός ότι ένα ηλεκτρικό ερέθισμα, εφαρμοσμένο κατά την υπερευαίσθητη φάση του καρδιακού κύκλου θα αυξήσει την ήδη, φυσιολογικά, υπάρχουσα κατά τη φάση αυτή, ανομοιογένεια στην επαναπόλωση του κοιλιακού μυοκαρδίου, συνέβαλλε στην ερμηνεία της πρόκλησης της κοιλιακής μαρμαρυγής. Η ανομοιογένεια κατά την επαναπόλωση φέρεται ως βασικός μηχανισμός, υπεύθυνος, για την ανάπτυξη κυκλωμάτων επανεισόδου, τα οποία θεωρούνται απαραίτητα για την έναρξη αλλά και την διατήρηση της θανατηφόρου αρρυθμίας. Μετά την παρέλευση χρονικής περιόδου ίσης με την ανερέθιστη περίοδο των κυττάρων, επέρχεται άρση του αποκλεισμού, η οποία είναι δυνατόν να οδηγήσει σε επανεισόδο του ερεθίσματος και ανάπτυξη του κυκλώματος ή των κυκλωμάτων, που είναι απαραίτητα για την πρόκληση και διατήρηση της κοιλιακής μαρμαρυγής.¹⁸

2.3.1 Τεχνικές μέτρησης ουδού πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής

Η εισαγωγή της έννοιας του ουδού πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής, ως ένα ποσοτικό μέτρο εκτίμησης της ευαισθησίας του κοιλιακού μυοκαρδίου στην ανάπτυξη κοιλιακής μαρμαρυγής, οδήγησε στην επιλογή διαφόρων μεθόδων προσδιορισμού του.

1. Μέθοδος μονήρους ερεθίσματος (single pulse stimulation method)
2. Μέθοδος σειράς παλμών (train of pulses stimulation method)
3. Μέθοδος συνεχούς εφαρμογής εναλλασσόμενου ρεύματος (Continuous 50 Hz stimulation method)
4. Μέθοδος βηματοδότησης R on to T (sequential R on to T stimulating method).

Από τις περιγραφείσες μεθόδους πειραματικού προσδιορισμού του ουδού πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής, οι πλέον δημοφιλείς είναι η μέθοδος του μονήρους ερεθίσματος και η μέθοδος της σειράς παλμών.

2.3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής

Κατά τον υπολογισμό του ουδού πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής, το ποσό του ρεύματος που απαιτείται για να προκληθεί η θανατηφόρος αρρυθμία εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του μυοκαρδίου και από ποικιλία παραγόντων και είναι οι εξής:

1. Αυτόνομο νευρικό σύστημα
2. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
3. Οξεοβασική ισορροπία
4. Παράγοντες αναισθησίας
5. Θέση ηλεκτροδίων
6. Ισχαιμία μυοκαρδίου

2.4 Ουδός ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής

Ουδός ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής θεωρείται η ελάχιστη ηλεκτρική ενέργεια που απαιτείται για την κατάπαυσή της. Για κάθε μεμονωμένη τιμή ουδού ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής υπάρχει μια καμπύλη πιθανότητας επιτυχούς ανάταξης. Η ύπαρξη πιθανοτήτων ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής με κάθε συγκεκριμένη τιμή ηλεκτρικής ενέργειας, οδήγησε στη δημιουργία καμπύλων δόσης ανταπόκρισης, οι οποίες συνδέουν τη χορηγούμενη ενέργεια με την πιθανότητα επιτυχούς απινίδωσης. Για το λόγο αυτό, αρκετοί ερευνητές τροποποίησαν τη διαδικασία χρησιμοποιώντας αυξανόμενη ή ελαττούμενη ένταση εκκενώσεως, για να καθοριστεί η ελάχιστη ενέργεια που απαιτείται για επιτυχή απινίδωση της καρδιάς (ουδός ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής).¹⁷

3. Αξιολόγηση της αντιαρρυθμικής δράσης της ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης

3.1 Επίδραση της ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης στον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής

Η διαφαινόμενη αντιμαρμαρυγική δράση της ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές

πειραματικές μελέτες. Σ' αυτές η αμιωδαρόνη είχε χορηγηθεί σε διάφορα δοσολογικά σχήματα και είχε ελεγχθεί η επίδραση της στην ευαισθησία του κοιλιακού μυοκαρδίου, τόσο υπό φυσιολογικές συνθήκες, όσο και σε καταστάσεις οξείας και χρόνιας ισχαιμίας. Για παράδειγμα, σε πειραματικό μοντέλο χρόνιας ισχαιμίας, σε αναισθητοποιημένες γάτες, στις οποίες είχε προκληθεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δύο εβδομάδες πριν, χορηγήθηκε αμιωδαρόνη σε δόση 5 mg/kg βάρους σώματος και στη συνέχεια σε στάγδην έγχυση. Η αμιωδαρόνη προκάλεσε σημαντική αύξηση του ουδού πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής στα 45 και 90 λεπτά από την ολοκλήρωση της άπαξ δόσης, ενώ δεν προκάλεσε σημαντική μείωση της επίπτωσης των κακοηθών αρρυθμιών των προκαλούμενων με προγραμματισμένα ερεθίσματα.¹⁹

Αντίθετα, σε πειραματικό μοντέλο αιφνίδιου στεφανιαίου θανάτου, η αμιωδαρόνη χορηγούμενη σε δόση 10 mg/kg βάρους σώματος, σε κύνες που διατηρούσαν τις αισθήσεις τους και στους οποίους είχε προκληθεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου 4 ημέρες πριν, προκάλεσε ελάττωση κατά 40% της επίπτωσης κοιλιακής μαρμαρυγής, η οποία έγινε με ηλεκτρικό τραυματισμό και ακολούθως θρόμβωση περισπασμένης αρτηρίας.²⁰

Η διαπιστούμενη, στις μελέτες αυτές, αδυναμία της αμιωδαρόνης να αυξήσει πρώιμα τον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής, είναι πιθανό να σχετίζεται και με την δόση χορήγησης. Με δεδομένο τον διαφαινόμενο δόση-εξαρτώμενο χαρακτήρα των ηλεκτροφυσιολογικών επιδράσεων του φαρμάκου, είναι πιθανό, υψηλότερες δόσεις χορήγησης να οδηγήσουν σε ταχύτερη εκδήλωση της αντιμαρμαρυγικής δράσης.^{10,21}

Σε κλινικό επίπεδο, ο χρόνος έναρξης της δράσης της αμιωδαρόνης, μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση, δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Μεμονωμένες αναφορές προέρχονται από την χορήγηση της αμιωδαρόνης κατά την διάρκεια παρατεταμένης ανανήψεως από ανθεκτική κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή, όπου ο χρόνος ανταπόκρισης στη θεραπεία ήταν διαφορετικός για τους διάφορους ασθενείς. Σε μια τέτοια μεμονωμένη περίπτωση η αμιωδαρόνη χορηγήθηκε σε 65χρονο άνδρα, μετά από 75 λεπτά ανανήψεως, σε δόση 200 mg εντός 30 δευτερολέπτων και ο φλεβοκομβικός ρυθμός αποκαταστάθηκε 2 με 3 λεπτά μετά, με ηλεκτρικό σοκ εντάσεως 400J. Η ίδια δόση αμιωδαρόνης σε άλλη αναφορά οδήγησε σε άμεση ηλεκτρική σταθεροποίηση 45χρονο άνδρα, με επανηλειμμένα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής, 55 ώρες μετά την αρχική ανακοπή και αφού είχαν προηγηθεί 41 απόπειρες ηλεκτρικής ανάταξης. Σε σε τρεις ασθενείς πάσχοντες από ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή μετά από δηλητηρίαση με δακτυλίτιδα, βουτάνιο και φλεκαινίδη αντίστοιχα, απαιτήθηκε χρονικό διάστημα περίπου 10 λεπτών μετά την ολοκλήρωση της ενδοφλέβιας έγχυσης 300mg αμιωδαρόνης, για την επιτυχή ηλεκτρική ανάταξη ανθεκτικής κοιλιακής μαρμαρυγής. Σε σειρά από 14 ασθενείς με ανθεκτική κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή, η αμιωδαρόνη χορηγήθηκε σε

αρχική άπαξ δόση που κυμαινόταν από 150 έως 600 mg. Οι 4 από τους 11 επιβίωσαντες ανατάχθηκαν με την πρώτη ηλεκτρική εκκένωση λίγα λεπτά μετά την χορήγηση του φαρμάκου, ενώ για τους υπόλοιπους 7 απαιτήθηκε περισσότερος χρόνος και πρόσθετες δόσεις αμιωδαρόνης μέχρι να σταθεροποιηθούν ηλεκτρικά. Ενώ, ταυτοχρόνως, το μέγεθος της αρχικά χορηγούμενης δόσης της αμιωδαρόνης δεν καθόρισε την επιτυχία ή όχι ανάνηψη, από το σύνολο των επιβιώσαντων ασθενών, αυτοί που έλαβαν τις αρχικά υψηλότερες δόσεις αμιωδαρόνης (600, 500 και 350 mg) ανατάχθηκαν χωρίς ν' απαιτηθεί άλλη πρόσθετη χορήγηση.^{22,23,24}

Σε άλλη μελέτη που αφορούσε στην εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των καρδιακών αρρυθμιών και του αιφνιδίου θανάτου διαπιστώθηκε ότι η αντιμαρμαρυγική δράση της αμιωδαρόνης αυξήθηκε σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να τετραπλασιαστεί ο ουδός μετά την χορήγηση του φαρμάκου, ενώ η μέγιστη αύξηση παρατηρήθηκε στα 60 λεπτά με τιμές πενταπλάσιες της τιμής αναφοράς. Η υψηλή αυτή δραστηριότητα διατηρήθηκε μέχρι το τέλος του πειράματος, δηλαδή μιάμιση ώρα από την χορήγηση της αμιωδαρόνης. Η δόση των 5 mg/kg βάρους σώματος που χρησιμοποιήθηκε θεωρείται η μέγιστη, άπαξ, δόση με θεραπευτική δράση και με αποδεκτό επίπεδο παρενεργειών και είναι η ίδια περίπου με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη για την αντιμετώπιση της, εντός νοσοκομείου, καρδιακής ανακοπής.²⁵

3.2 Επίδραση της ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης στον ουδό ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής

Η χρήση των εμφυτεύσιμων απινιδωτών τα τελευταία χρόνια, έχει περιορίσει σημαντικά την επίπτωση του αιφνιδίου θανάτου σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ο ρόλος του απινιδωτή είναι να τερματίσει την κακοήγη αρρυθμία, ενώ ο περιορισμός στη συχνότητα αυτής επιτυγχάνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Οι αντιαρρυθμικές όμως ουσίες φέρονται να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του απινιδωτή μεταβάλλοντας την απαιτούμενη, γι' ανάταξη, ηλεκτρική ενέργεια. Γι' αυτόν τον λόγο, η γνώση της επίδρασης του οποιουδήποτε αντιαρρυθμικού παράγοντα στον ουδό ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής, είναι απαραίτητη, ώστε να τροποποιηθεί ανάλογα με την λειτουργία του.²⁶

Η αμιωδαρόνη χορηγούμενη ταχέως, ενδοφλεβίως, στη δόση των 5 mg/kg βάρους σώματος, φαίνεται να επηρέασε τον ουδό ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής σε πειραματικό μοντέλο οξέος ισχαιμικού επαναιματομένου μυοκαρδίου. Η προσπάθεια ανάταξης άρχιζε 10 δευτερόλεπτα μετά την εγκατάσταση της αρρυθμίας και αφού είχε προηγηθεί λύση της απολίνωσης του προσθίου κατιόντος κλάδου.⁷⁰ Σημαντικές, όμως, διαφορές στο μέσο χρόνο προηγειθίσας ισχαιμίας και στο μέσο απαιτούμενο για την ανάταξη χρόνο, δεν υπήρχαν. Σε καμία χρονική στιγμή μέτρησης, όμως, δεν διαπιστώθηκε τιμή ουδού ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής σημαντικά διαφορετική από την τιμή αναφοράς αλλά και τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου.²⁷

Επίσης, πρέπει να επισημανθεί ότι η ενδοφλέβια αμιωδαρόνη παρουσιάζει ποικιλία ηλεκτροφυσιολογικών επιδράσεων. Είναι γνωστό ότι παράγοντες που ελαττώνουν την ταχύτητα αγωγής στο μυοκάρδιο αλλά και αυτοί που έχουν β ανασταλτική δράση, αυξάνουν τον ουδό ανάταξης ενώ εκείνοι που προκαλούν παράταση της επαναπόλωσης, τον ελαττώνουν. Η ενδοφλέβια αμιωδαρόνη συνδεδεμένη με τους διαύλους ιόντων νατρίου, παρατείνει το χρόνο αγωγής, τόσο στο κοιλιακό μυοκάρδιο, όσο και στις ίνες του Purkinje, ενώ μέσω της αναστολής των διαύλων ιόντων καλίου, σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με την από του στόματος μορφή, παρατείνει την ανερέθιστη περίοδο. Επιπλέον, παρουσιάζει μη ανταγωνιστική α και β ανασταλτική αλλά και άμεση συμπαθολυτική δράση. Η συνισταμένη των επιδράσεων αυτών, πιθανόν, να είναι διαφορετική για τις διάφορες δόσεις του φαρμάκου και ως εκ τούτου η διαπιστούμενη τελική επίδραση της αμιωδαρόνης.^{27,28}

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American College of Cardiology) προτείνει την ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση αμιωδαρόνης στη δόση των 300 mg ως θεραπεία εκλογής για την ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή.²⁹ Η προαναφερθείσα δόση αμιωδαρόνης οδήγησε σε πολλαπλάσια αύξηση του οδού πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής, χωρίς, ταυτόχρονα, να αυξήσει τα αναγκαία επίπεδα ηλεκτρικής για επιτυχή απινίδωσης. Εκτός από την ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή, η αντιαρρυθμική θωράκιση της καρδιάς, η οποία προκαλείται από την άπαξ χορήγηση της ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης, είναι πιθανό να οδηγήσει σε σημαντική ελάττωση των αρρυθμιολογικών συμβαμάτων σε προγραμματισμένες καρδιολογικές παρεμβάσεις, χωρίς το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών αλλά και των αναφερόμενων αυξημένων ενεργειακών αναγκών απινίδωσης. Συνεπώς, η ενδοφλέβια χορήγηση αμιωδαρόνης σε δόση 5 mg/kg βάρους σώματος, σε περιπτώσεις όπως, διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων ή στην εκτέλεση στεφανιογραφικού ελέγχου ή μια ώρα πριν την αποσύνδεση από την εξωσωματική κυκλοφορία και κατά την διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, θα προσέφερε, επίσης, τη μέγιστη ασφάλεια καθώς και η προσφερόμενη αντιαρρυθμική προστασία κατά το χρόνο, κορυφώνεται.^{30,31}

Συμπερασματικά, η αμιωδαρόνη αποτελεί την θεραπεία εκλογής στην ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή. Προκαλεί σταθερή διαχρονική αύξηση του ουδού πρόκλησης και της σχετικής ανερέθιστης περιόδου, χορηγούμενη ταχέως ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg βάρους σώματος, μέχρι τα 60 λεπτά, περίπου, επιδρώντας άμεσα στον ουδό ανάταξης κοιλιακής μαρμαρυγής.

ABSTRACT

Ventricular fibrillation constitutes the most severe cardiac arrhythmias and, if untreated, is rapidly followed by death. A number of conventional and newer antiarrhythmic agents are available for the treatment and prophylaxis of ventricular tachycardia and sudden death.

The purpose of this study is to estimate the role of intravenously given amiodarone in the treatment of ventricular fibrillation. It's also given a pathophysiological, pharmacokinetic and therapeutic approach of the whole subject and an extent reference to the literature.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hardman JG, Limbird LE, Goodman, Gilman A, Eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edn. New York: McGraw-Hill, 2001.
2. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G et al, Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1741-1748.
3. Brandy A. J. Mechanical properties of isolated cardiac myocytes. *Physiol Rev* 1991; 71(2) : 413-428.
4. Gabsy DC. The Na-K pump of cardiac cells. *Annu Rev Biophys Bioeng* 1984; 13 : 373-398.
5. Winergad S. Calcium release from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Annu Rev Physiol* 1982; 44: 451-462.
6. Connolly SJ. Evidence based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 2025-2034.
7. Brandy GH, Lee KL, Marc DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R. Amiodarone or an implantable cardioverter- defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237.
8. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Patel HM. Amiodarone, clinical trials. *Curr opin cardiol* 2000; 15:64-72.
9. Anastasiou-Nana MI, Nanas JN, Alexopoulos G, Karli JN, Margari ZJ, Agapitos E, Patsi EN, Stamatelopoulos SF. Amiodarone concentration in human myocardium after rapid intravenous administration. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999; 13(3):265-270.
10. Chow MS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother.* 1999; 33(6):637-643.
11. Surawicz B. Prognosis of ventricular arrhythmias in relation to sudden cardiac death: therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10(2):435-447.
12. Pinto RP, Romerill DB, Nasser WK, Schier JJ, Surawicz B. Prognosis of patients with frequent premature ventricular complexes and nonsustained ventricular tachycardia after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Cardiol.* 1996; 19(4):321-324.
13. Wiggers CJ. Pathways of medical progress. *Science.* 1940; 91(2350):25-31.
14. Yuge M, Niwano S, Morigushi M, Sasaki T, Hirawawa S, Imaki R. Clinical significance of the electrophysiologic study (EPS)-guided therapy for the secondary prevention of ventricular tachycardia. *Circ J* 2006; 70:268-272.
15. The DAVID investigators. Dual -chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. The dual chamber and vvi implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002; 288:3115-3123.
16. Banssch D, Steffgen F, Gronefeld G, Wolpert C, Bocker D, Mietzko RU. A prospective trial of a dual - versus a single- chamber im-
- plantable defibrillation in patients with slow ventricular tachycardia. *Circulation* 2004; 110:1022-1029.
17. Levy AG. The relation between successive responses of the ventricle to electric stimuli and ventricular fibrillation. *J Physiol.* 1914; 49(1-2):54-66.
18. Walcott GP, Knisley SB, Zhou X, Newton JC, Ideker RE. On the mechanism of ventricular defibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997; 20(2 Pt 2):422-431
19. Roden DM. Mechanisms underlying variability in response to drug therapy: implications for amiodarone use. *Am J Cardiol* 1999; 84:29R-36R.
20. Van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, de Groot SH, Leunissen JD, van Der Hulst FF, Molenschot MM, Wellens HJ, vos MA. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long- QT syndrome. *Circulation* 2001; 104(22):2722-2727.
21. Nielsen T, Hamdan M, Kowal R, Barbera S, Page R, Joglar J. Effect of acute amiodarone loading on energy requirements for biphasic ventricular defibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88:446-448.
22. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, Marashi M, Branzi A. High defibrillation threshold at cardioverter defibrillator implantation under amiodarone treatment: favourable effects of D, L - solatol. *Heart Lung* 2000; 29(6):412-416.
23. Higgins SI, Herre JM, Epstein AE, Greer GS, Friedman PL, Gleva ML, Porterfield JP, Chapman FW, Finkel ES, Schmitt PW, Nova RC, Greene Hill. A comparison of biphasic and monophasic shocks for external defibrillation. *Physio-Control Biphasic Investigators. Prehosp Emerg Care* 2000; 4(4):305-313.
24. Jalife J. Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance. *Ann Rev Physiol* 2000; 62:25-50.
25. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T. Amiodarone for resuscitation after out of hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 1999; 341(12):871-878.
26. Efimov IR, Cheng Y, Van Wagoner DR, Mazgalev T, Tchou PJ. Virtual electrode- induced phase singularity: a basic mechanism of defibrillation failure. *Circ Res* 1998; 82(8):918-925.
27. Zhou L, Chen B, Kluger J, Fan C, Chow MS. Effects of amiodarone and its active metabolite desethylamiodarone on the ventricular defibrillation threshold. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7):1672-1678.
28. White JB, Walcott GP, Pollard AE, Ideker RE. Myocardial discontinuities: a substrate for producing virtual electrodes that directly excite the myocardium by shocks. *Circulation* 1998; 97(17):1738-1745.
29. Reiffel JA, Naccarelli GV. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: are the guidelines guiding clinical practice? *Clin Cardiol.* 2006; 29(3): 97-102.
30. Siegers A, Board PN. Amiodarone used in successful resuscitation after near- fatal flecainide overdose. *Resuscitation* 2002; 53(1):105-108.
31. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA. Intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(6):1190-1198.

