

Ενδοθηλίνη- 1 και κοιλιακές αρρυθμίες μετα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Δ. Λ. Οικονομίδης,¹
Γ. Μπαλτογιάννης,¹
Α. Παπαλός,^{2,3}
Θ. Μ. Κωλέττης^{1,3}

¹ Τμήμα Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων, Ιωάννινα

² Πειραματικό εργαστήριο ΕΛΠΕΝ, Πικέρμι,
Αθήνα

³ Ερευνητικό Καρδιαγγειακό Ινστιτούτο,
Ιωάννινα και Αθήνα

Λέξεις κλειδιά:

- ενδοθηλίνη
- Α-υποδοχείς
- Β-υποδοχείς
- οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- κοιλιακές αρρυθμίες

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μείζων πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Εκτός από τη νοσηρότητα και θνητότητα κατά την οξεία φάση, η απώλεια μυοκαρδιακού ιστού μπορεί να οδηγήσει σε επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο. Επιπλέον, η οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων προκαλούν κοιλιακές αρρυθμίες χρόνιας φάσης, οι οποίες αποτελούν συχνό αίτιο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

Η παθοφυσιολογία της γένεσης των κοιλιακών αρρυθμιών λόγω μυοκαρδιακής ισχαιμίας, είναι σύνθετη και πολλές πτυχές της παραμένουν ακόμα αδιευκρίνιστες. Κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παραγωγή της ενδοθηλίνης -1 από τα μυοκαρδιακά κύτταρα της κοιλίας, αυξάνεται σε σημαντικό επίπεδο στη πρώιμη φάση του οξέος εμφράγματος. Η ενδοθηλίνη-1 έχει σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες και συμβάλει στην κοιλιακή αρρυθμιογένεση. Ασκεί τη δράση της κυρίως μέσω των Α-υποδοχέων, αλλά ο ρόλος των Β υποδοχέων παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστος. Η ενδοθηλίνη-1 μέσω της διέγερσης των Α υποδοχέων, επιμηκύνει την διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και αυξάνει την διαπερατότητα των διαύλων ασβεστίου, προκαλώντας πρώιμες επαναπολώσεις και πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία μέσω πυροδοτούμενης δραστηριότητας. Επιπρόσθετα, η ενδοθηλίνη-1 αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενός καλά θεσμοθετημένου παράγοντα κοιλιακής αρρυθμιογένεσης κατά τη διάρκεια οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Παρά τις υπάρχουσες ενδείξεις, η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης ως αντιαρρυθμικά φάρμακα, είναι ακόμα υπό μελέτη. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να περιγράψει συνολικά την υπάρχουσα γνώση καθώς και να προβάλλει νέες υποθέσεις οι οποίες μπορούν να μελετηθούν μελλοντικά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε πολλές χώρες, ανάμεσα στις οποίες συγκαταλέγεται και η Ελλάδα. Παρά την ουσιαστική πρόοδο των τελευταίων χρόνων, τόσο στην προφύλαξη όσο και στη θεραπεία, η ισχαιμική καρδιοπάθεια και οι επιπλοκές της παραμένουν οι κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως.¹ Η οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων, πού οδηγεί στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αποτελεί την συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Ένα μεγάλο ποσοστό των θανάτων που παρατηρούνται κατά την οξεία φάση του εμφράγματος προκαλούνται από κοιλιακές αρρυθμίες, δηλαδή από κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή. Πάρα τη συνεχή βελτίωση της παροχής πρώτων βοηθειών σε πολλές χώρες, η επίπτωση του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου παραμένει αμετάβλητη.² Κρίνεται λοιπόν αναγκαία η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της αρρυθμογένεσης κατά της διάρκειας του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Οι ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές, οι οποίες έπονται της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι ιδιαίτερα σύνθετες και δεν έχουν κατανοηθεί ικανοποιητικά. Κατά την διάρκεια της ισχαιμίας σημειώνονται πολλές ιοντικές, μεταβολικές και νευροορμονικές μεταβολές. Η ενδοθηλίνη-1 είναι ένα 21-αμινοπεπτίδιο,³ που παράγεται από το ενδοθήλιο, τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Πειραματικές⁴ και κλινικές^{5,6} μελέτες έχουν αποδείξει ότι η παραγωγή της ενδοθηλίνης-1 αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στους ασθενείς με ανεπίπλεκτο έμφραγμα, τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 αυξάνονται μέσα σε λίγα λεπτά μετά την στεφανιαία απόφραξη, φτάνουν στην μέγιστη τιμή τους μετά από 6 ώρες και επιστρέφουν σε φυσιολογικές τιμές περίπου μετά από 24 ώρες. Τα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος προέρχονται από αυξημένη παραγωγή τόσο στην καρδιά όσο και εξωκαρδιακά.^{4,6} Η ενδοθηλίνη-1 έχει θετική ινότροπη δράση και βελτιώνει την δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, η οποία προκαλείται από την οξεία στεφανιαία απόφραξη. Αυτή η δράση προκαλείται από ενίσχυση του ιοντικού ρεύματος ασβεστίου τύπου L, καθώς και από την επίταση της απελευθέρωσης του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, η οποία ακολουθεί την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Παρόλα αυτά, η θετική ινότροπη δράση της ενδοθηλίνης

σχετίζεται με πολλές δυσμενείς επιδράσεις⁷ και τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα έχουν βρεθεί να σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την πρόγνωση.⁸ Τις πρώτες ώρες μετά την οξεία απόφραξη, η ενδοθηλίνη-1 προκαλεί αγγειοσύσπαση των στεφανιαίων αρτηριών, αυξάνοντας έτσι την έκταση της εμφραγματικής μυοκαρδιακής περιοχής. Επιπλέον, η ενδοθηλίνη-1 σκεύει σημαντική αρρυθμογόνο δράση. Κατά συνέπεια, οι δύο αυτές επιδράσεις της ενδοθηλίνης-1 είναι πιθανό να αυξάνουν την θνητότητα κατά την διάρκεια της οξείας φάσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στις επόμενες παραγράφους περιγράφεται ο παθοφυσιολογικός ρόλος της ενδοθηλίνης-1 τόσο κατά την οξεία φάση όσο και κατά την χρόνια φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗ-1 ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

Επιπρόσθετα με την επίδραση της κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης, η ενδοθηλίνη-1 φαίνεται να παίζει ρόλο και κατά τη χρόνια φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Όμως, οι μακροχρόνιες επιδράσεις της ενδοθηλίνης-1 στο εμφραγματικό μυοκάρδιο δεν είναι διευκρινισμένες, καθώς υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα από προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες.⁹⁻¹¹ Οι αυξητικές δράσεις της ενδοθηλίνης-1 καθώς και η προαγωγή της ίνωσης συμμετέχουν στην διαδικασία της επούλωσης της εμφραγματικής περιοχής. Η ικανότητα της εμφραγματικής ζώνης να εξισορροπεί την αυξημένη μυοκαρδιακή τάση είναι ύψιστης σημασίας, γιατί μειώνεται έτσι η πιθανότητα δημιουργίας ανευρύσματος και ρήξης της αριστεράς κοιλίας. Επιπλέον, η λέπτυνση και επιμήκυνση της εμφραγματικής ζώνης είναι ο βασικός μηχανισμός έναρξης της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης,¹² μίας παθοφυσιολογικής διαδικασίας που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, η παθολογική αρχιτεκτονική της αριστεράς κοιλίας παρέχει το υπόστρωμα για τη δημιουργία μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας, προερχόμενη από τις περιοχές μεταξύ του εμφραγματικού και του φυσιολογικού μυοκαρδιακού ιστού και αποτελείται από ινώδη ιστό και φυσιολογικά μυοκαρδιακά κύτταρα. Στις περιοχές αυτές υπάρχουν διαφορές τόσο στην ανερέθιστη περίοδο του μυοκαρδίου, όσο και στην ταχύτητα αγωγής της ηλεκτρικής εκπόλωσης, με αποτέλεσμα να προκαλούνται κοιλιακές αρρυθμίες με μηχανισμό επανεισόδου.¹³ Η αναδιαμόρφωση μεταβάλλει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της ενδιάμεσης ζώνης, οδηγώντας στο σχηματισμό πολλών οδών αγωγής.¹³ Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αναδιαμόρφωση των κοιλιών είναι ένας σημαντικός παράγοντας αρρυθμογένεσης σε

ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι διαφορετικές επιδράσεις της ενδοθηλίνης-1 στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση απεικονίζονται στα αντικρουόμενα αποτελέσματα που έχουν δημοσιευτεί σε προηγούμενες μελέτες. Σε παλαιότερη πειραματική μελέτη¹¹ περιγράφηκαν ευνοϊκές επιδράσεις μετά χορήγηση ενός μεικτού αναστολέα των υποδοχέων (Α και Β) της ενδοθηλίνης-1 σε μετεμφραγματικούς επίμυες. Μια τέτοια παρέμβαση βελτίωσε τους αιμοδυναμικούς δείκτες, εμπόδισε την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος και την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, με αποτέλεσμα καλύτερη επιβίωση των πειραματοζώων.¹¹ Αντίθετα, σε άλλες μελέτες αναφέρθηκαν δυσμενείς επιδράσεις στην έκπτυξη της εμφραγματικής περιοχής και στην αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας μετά από εκλεκτική αναστολή των Α- υποδοχέων⁹, καθώς και σε αυξημένη θνητότητα κατά την χρόνια φάση του εμφράγματος μετά από χορήγηση μεικτού (Α και Β) αναστολέα των υποδοχέων της ενδοθηλίνης.¹⁰ Συνεπώς, υπάρχουν σημαντικά κενά στην κατανόηση του παθοφυσιολογικού ρόλου της ενδοθηλίνης-1 τόσο στην αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας όσο και στην αρρυθμογένεση κατά την οξεία και χρόνια φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα θέματα αυτά αναμένεται να διευκρινιστούν από μελλοντικές πειραματικές και κλινικές μελέτες.

ΑΜΕΣΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ

Η ενδοθηλίνη-1 εκτός από την αγγειοσυσπαστική και την αυξητική της δράση, έχει επίσης σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες. Έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών συζητήσεων στην επιστημονική κοινότητα εάν οι ιδιότητες αυτές είναι άμεσες ή αν είναι συνέπεια επιδείνωσης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας,¹⁵ αν και φαίνεται ότι ο συνδυασμός αυτών των επιδράσεων είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός.¹⁶ Η άμεση δράση της ενδοθηλίνης έχει διερευνηθεί από πολλών ετών,¹⁷ αλλά οι υποκείμενες διεργασίες παραμένουν αδιευκρίνιστες. Πρόσφατα στοιχεία ενοχοποιούν την ενδοκυττάρια οδό της 1,4,5 τριφωσφορικής ινοσιτόλης σαν ένα σημαντικό μεσολαβητή των επιδράσεων της ενδοθηλίνης-1 σε κυτταρικό επίπεδο. Η υδρόλυση της 4,5 διφωσφορικής φωσφατιδυλinoσιτόλης από την φωσφολιπάση C στο εσωτερικό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης αποδίδει δύο προϊόντα, την 1,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη και την διακυλγλυκερόλη. Η τριφωσφορική ινοσιτόλη είναι ευδιάλυτη στο νερό, διαχέεται στα κύτταρα και συνδέεται με συγκεκριμένους υποδοχείς. Οι υποδοχείς αυτοί, διευκολύνουν την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο στο

κυτταρόπλασμα,¹⁸ μία δράση που παρατηρείται τόσο στα κοιλικά όσο και στα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα. Επιπρόσθετα, η διάνοιξη των υποδοχέων της τριφωσφορικής ινοσιτόλης, είτε απευθείας είτε μετά από διέγερση γειτονικών υποδοχέων, είναι πιθανόν να εμπλέκεται και στην απελευθέρωση ασβεστίου και κατά τη διαστολή. Προηγούμενη κυτταρική μελέτη, η οποία ανέλυσε τα ενδοκυττάρια κύματα ασβεστίου στην διαστολή σε απομονωμένα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα αποκάλυψε σημαντικές διαφορές τόσο στην χρονική επίπτωσή τους, όσο και στην έκταση τους στο χώρο συγκριτικά σε σχέση με αυτά που προκαλούνται από την ισοπροτερενόλη.¹⁹ Αυτά τα μοναδικά χαρακτηριστικά των διαστολικών ρευμάτων ασβεστίου, καταδεικνύουν ότι η αρρυθμογενετική δράση της ενδοθηλίνης-1, ασκείται τουλάχιστον κατά ένα μέρος της, από την ενεργοποίηση του μονοπατιού της τριφωσφορικής ινοσιτόλης. Επίσης, η αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο κατά τη διάρκεια της συστολής, είναι πιθανόν να συντελεί στην επιμήκυνση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας, οδηγώντας σε πρώιμη επαναπόλωση και σε κοιλιακές αρρυθμίες μέσω πυροδοτούμενης δραστηριότητας.²⁰

Α ΚΑΙ Β ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ

Η δράση της ενδοθηλίνης-1 γίνεται μέσω της ενεργοποίησης δύο διαφορετικών υποδοχέων πρωτεϊνικής φύσεως (των υποδοχέων Α (ETA) και Β (ETB)) που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη.²¹ Αυτοί οι υποδοχείς κατανέμονται ευρέως σε όλα τα όργανα των θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς, των επινεφριδίων και των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νευρώνων. Οι δράσεις της ενδοθηλίνης-1 στην κοιλιακή αρρυθμογένεση κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, φαίνεται ότι προέρχονται από την ενεργοποίηση των Α υποδοχέων. Όμως ο ρόλος των Β υποδοχέων σε αυτό τον θέμα παραμένει αδιευκρίνιστος. Ενώ σε μια μελέτη η εκλεκτική διέγερση των Β υποδοχέων κατά τη διάρκεια ισχαιμίας του μυοκαρδίου δεν προκάλεσε αξιολογες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές,²² σε άλλη μελέτη είχε θετική επίδραση στην αρρυθμογένεση.²³ Είναι εμφανές λοιπόν, ότι απαιτούνται περισσότερα στοιχεία πριν εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Ενδοθηλίνη-1 και ενεργοποίηση του συμπαθητικού.

Μια σημαντική διάσταση των συνεπειών της αυξημένης παραγωγής της ενδοθηλίνης-1 κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι η συσχέτιση του συστήματος της ενδοθηλίνης με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η σημασία της ενεργοποίησης του

συμπαθητικού στην επίπτωση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, είναι καλά μελετημένη και εδραιωμένη.²⁴ Επίσης, η συσχέτιση της ενδοθηλίνης-1 και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, έχουν αναφερθεί πριν από χρόνια,²⁵ παρ' όλα αυτά η διαδραστική τους σχέση κατά τη διάρκεια του εμφράγματος, και τα συνεπαγόμενα αποτελέσματα αυτών, παραμένουν αδιευκρίνιστα. Η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από την ενδοθηλίνη-1 είναι πιθανόν να συμβάλλει στην κοιλιακή αρρυθμογένεση κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος, ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετά πειραματικά και κλινικά δεδομένα. Το θέμα αυτό περιπλέκεται ακόμα από το γεγονός ότι η συνεισφορά των δυο υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ETA και ETB) στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν είναι επαρκώς κατανοητή.

Η παθοφυσιολογική σύνδεση της ενδοθηλίνης με το συμπαθητικό σύστημα, είναι εμφανής τόσο σε επίπεδο επινεφριδίων όσο και σε επίπεδο μυοκαρδίου.

Η ενδοθηλίνη-1 εμπλέκεται στη λειτουργία των επινεφριδίων και αυξάνει το ρυθμό έκκρισης αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης. Εντούτοις, οι ETA και ETB υποδοχείς φαίνεται να ασκούν αντίθετη δράση στον μυελό των επινεφριδίων.²⁶ Σε ένα πειραματικό πρότυπο, παρατηρήθηκε ότι η παραγωγή των κατεχολαμινών μειώθηκε μετά την χορήγηση ενός εκλεκτικού αναστολέα των ETA υποδοχέων, ενώ ο αναστολέας των ETB υποδοχέων BQ-788, ήταν αναποτελεσματικός. Όμως η ανασταλτική επίδραση του αποκλεισμού των ETA υποδοχέων καταργήθηκε όταν είχε χορηγηθεί προηγουμένως BQ-788.²⁶

Βασιζόμενη στην αλληλεπίδραση της ενδοθηλίνης με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα σε επίπεδο μυοκαρδίου, μία πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι και οι δύο υποδοχείς της ενδοθηλίνης βρίσκονται στα συμπαθητικά γάγγλια της αριστερής κοιλίας και ρυθμίζουν την έκκριση της νορεπινεφρίνης.²⁷ Σε απομονωμένες καρδιές πειραματοζώων (χοίρων), η εξωγενώς χορηγούμενη ενδοθηλίνη-1, αύξησε την έκκριση της νορεπινεφρίνης και τις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες με ένα δοσο-εξαρτώμενο τρόπο, και αυτές οι επιδράσεις εξασθένησαν τόσο από τον εκλεκτικό αναστολέα ETA, όσο και από το διπλό αναστολέα.²⁷ Επίσης, κατά τη διάρκεια ισχαιμίας του μυοκαρδίου βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης σε απομονωμένες καρδιές επιμύων σε συσκευή Langendorff μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση.²⁸ Η αυξημένη έκκριση νοραδρεναλίνης συσχετίστηκε με την αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης-1, όπως αποδεικνύεται και από την μείωση της παραγωγής νορεπινεφρίνης μετά τον αποκλεισμό των υποδοχέων της ενδοθηλίνης. Είναι πολύ πιθανόν και σε αυτή τη περίπτωση ότι οι δύο υποδοχείς

(ETA και ETB) λειτουργούν αντίθετα. Σε αυτή τη μελέτη,²⁸ ο εκλεκτικός αποκλεισμός των ETA υποδοχέων είχε σαν αποτέλεσμα την καταστολή της υπερέκκρισης της νορεπινεφρίνης, με ή χωρίς ταυτόχρονο αποκλεισμό των ETB υποδοχέων. Αντίθετα, παρατηρήθηκε αυξημένη απελευθέρωση νορεπινεφρίνης μετά τον εκλεκτικό αποκλεισμό των ETB υποδοχέων. Τα ευρήματα αυτά αναπαράχθηκαν και σε αρουραίους με έλλειψη του ETB υποδοχέα, οι οποίοι εμφάνισαν πολύ αυξημένη παραγωγή νοραδρεναλίνης συγκριτικά με τους φυσιολογικούς επίμυες.²⁸ Σε αυτά τα πειράματα, ο εκλεκτικός αποκλεισμός των ETA υποδοχέων, κατήργησε ολοκληρωτικά την αύξηση της παραγωγής της ενδοθηλίνης-1 που οφειλόταν στη γενετική ανεπάρκεια των ETB υποδοχέων.

Συμπερασματικά, είναι πιθανό ότι η ενδογενής ενδοθηλίνη-1 προκαλεί σημαντική έκκριση νοραδρεναλίνης από τις απολήξεις των συμπαθητικών νευρώνων κατά την διάρκεια οξείας ισχαιμίας και εμφράγματος του μυοκαρδίου, κυρίως μέσω ενεργοποίησης των ETA υποδοχέων, όταν οι ETB υποδοχείς φαίνεται ότι ασκούν προστατευτική δράση.

ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ-1 ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΟΞΕΟΣ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.

Βασιζόμενοι στα στοιχεία που συνοψίστηκαν παραπάνω, έχει προταθεί η υπόθεση ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων της ενδοθηλίνης-1 κατά τη διάρκεια του εμφράγματος, μπορεί να παρουσιάζει αντιαρρυθμική δράση. Προηγούμενες μελέτες που εξέτασαν αυτή την υπόθεση κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα,²⁹⁻³² παρ' όλα αυτά, η ποικιλία των πειραματικών πρωτοκόλλων που χρησιμοποιήθηκαν, δυσκολεύουν την εξαγωγή συμπερασμάτων. Επιπρόσθετα, όλες αυτές οι μελέτες είχαν σαν περιορισμό την μελέτη των αρρυθμιών που εμφανίστηκαν μέχρι και δύο ώρες μετά το έμφραγμα. Για να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί, η ομάδα μας διερεύνησε περαιτέρω τον παθοφυσιολογικό ρόλο της ενδοθηλίνης-1 κατά τη διάρκεια του εμφράγματος του μυοκαρδίου.³³ Είχαμε ως σκοπό, να εξετάσουμε την επίδραση του αποκλεισμού των ETA υποδοχέων στο μέγεθος του εμφράγματος και στις κοιλιακές αρρυθμίες, όπως επίσης και να μελετήσουμε τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μιας τέτοιας παρέμβασης. Για να αποσαφηνιστούν οι διαφορές που δημοσιεύτηκαν σε προηγούμενες μελέτες, επιλέξαμε να εξετάσουμε την επίδραση της χορήγησης εκλεκτικού αναστολέα των ETA υποδοχέων κατά την διάρκεια του οξέος εμφράγματος χωρίς επαναιμάτωση,

γιατί ο μηχανισμός των αρρυθμιών της επαναιμάτωσης διαφέρει από αυτόν των προκαλούμενων από έμφραγμα. Έχει σημασία να αναφέρουμε ότι επεκτείνουμε σημαντικά το χρόνο παρακολούθησης και καταγράψαμε το συνολικό φορτίο των αρρυθμιών κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά το οξύ έμφραγμα.³³ Αυτή η μελέτη διεξήχθη σε 35 επίμυες τύπου Wistar, στους οποίους χορηγήθηκε είτε BQ-123, ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των ETA υποδοχέων, είτε φυσιολογικός ορός. Κατόπιν στα πειραματόζωα προκαλείτο έμφραγμα του μυοκαρδίου με απολίνωση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και γινόταν συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή για 24 ώρες χρησιμοποιώντας ένα εμφυτεύσιμο σύστημα τηλεμετρίας. Υπήρχε χαμηλότερη επίπτωση των κοιλιακών αρρυθμιών και μικρότερη μέση διάρκεια των επεισοδίων στην ομάδα που έλαβε BQ-123, κάτι που είχε σαν αποτέλεσμα και τη μείωση της θνητότητας λόγω αρρυθμιών. Στην ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκε αύξηση του μονοφασικού δυναμικού ενέργειας 24 ώρες μετά το έμφραγμα, όταν στην ομάδα που πήρε BQ-123 παρέμεινε αμετάβλητο. Αυτά τα αποτελέσματα³³ σε συνδυασμό με προηγούμενα ευρύματα,^{29,30} συνηγορούν υπέρ μίας άμεσης αντιαρρυθμικής δράσης του αποκλεισμού των ETA μετά από το έμφραγμα. Παρ' όλα αυτά, η μειωμένη αρρυθμογένεση μετά τον αποκλεισμό ETA, μπορεί επίσης να οφείλεται και στη μείωση της ισχαιμίας τόσο μέσα όσο και γύρω από την εμφραγματική ζώνη.

Για να εξετάσουμε περαιτέρω τον ρόλο της ενδοθηλίνης-1 στην αρρυθμογένεση κατά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και πιο συγκεκριμένα την επίδραση του διπλού αποκλεισμού των υποδοχέων, η ερευνητική ομάδα μας μελέτησε πρόσφατα τις δράσεις του bosentan σε ένα πειραματικό πρότυπο εμφράγματος σε επίμυες.³⁴ Μετά από θεραπεία 7 ημερών, προκαλείτο έμφραγμα του μυοκαρδίου στα πειραματόζωα και αξιολογήθηκαν οι κοιλιακές αρρυθμίες. Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας μετρήθηκε από μονοφασικές επικαρδιακές καταγραφές και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού αξιολογήθηκε από τη μεταβλητότητα του καρδιακής συχνότητας και από τις τιμές των επιπέδων κατεχολαμινών στον ορό. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, το bosentan μείωσε σημαντικά την συνολική διάρκεια των κοιλιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της όψιμης μετεμφραγματικής φάσης, με μία μέτρια επίδραση κατά την πρώιμη φάση. Όπως και σε προηγούμενες μελέτες,¹¹ αυτή η θεραπεία δεν επηρέασε το μέγεθος του εμφράγματος ούτε την συνολική θνητότητα. Η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης επιμηκύνθηκε στην ομάδα ελέγχου, εμφανίζοντας αυξημένη διασπορά της επαναπόλωσης. Αντίθετα, η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στο 90% της επαναπόλωσης μειώθηκε στα πειραματόζωα που

έλαβαν θεραπεία. Το bosentan μείωσε επίσης τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης αλλά αύξησε τα επίπεδα της αδρεναλίνης 24 ώρες μετά το έμφραγμα. Ο υπολογισμός της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας έδειξε ότι οι δείκτες συμπαθητικής διέγερσης ήταν χαμηλότεροι στα πειραματόζωα που χορηγήθηκε το φάρμακο. Επομένως, η διπλή αναστολή των υποδοχέων της ενδοθηλίνης-1 μειώνει τις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος χωρίς επαναιμάτωση.³⁴ Ο κύριος μηχανισμός δράσης, φαίνεται να είναι η μείωση της διασποράς της επαναπόλωσης, αλλά οι επιδράσεις της θεραπείας στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι πιθανόν να μειώνουν την αντιαρρυθμική δράση του bosentan.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος που οφείλεται στις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες κατά την οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι ένα τεράστιο πρόβλημα υγείας για την σύγχρονη κοινωνία. Οι υπάρχουσες αντιαρρυθμικές στρατηγικές είναι περιορισμένες, λόγω της μη ύπαρξης αποτελεσματικών αντιαρρυθμικών φαρμάκων, που να στερούνται παρενεργειών. Επίσης, οι εμφυτεύσιμες συσκευές είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία των κακοήθων αρρυθμιών, αλλά η ευρεία χρήση τους περιορίζεται λόγω των δυσκολιών αναγνώρισης των ασθενών υψηλού κινδύνου. Η εξερεύνηση των μηχανισμών αρρυθμογένεσης κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι ένα πεδίο συνεχούς πειραματικής έρευνας με σημαντικές κλινικές εφαρμογές. Σε αυτά τα πλαίσια, ο παθοφυσιολογικός ρόλος της ενδοθηλίνης-1 στην οξεία και χρόνια φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου κατανοείται σταδιακά όλο και περισσότερο. Η ανάπτυξη νέων αντιαρρυθμικών στρατηγικών που θα περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό των υποδοχέων της ενδοθηλίνης αποτελεί ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον ερευνητικό πεδίο. Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών αρρυθμογένεσης μπορεί να οδηγήσει στην πρόληψη των κοιλιακών αρρυθμιών και του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε σημαντικό μέρος του γενικού πληθυσμού.

SUMMARY

Endothelin - A and ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction

D. Oikonomidis, I. Baltoyannis, A. Papalois, Th. M. Kolettis

Acute myocardial infarction remains a major health-related problem worldwide. In addition to acute phase

morbidity and mortality, the loss of contractile myocardial tissue can lead to progressive heart failure and death. Moreover, acute coronary occlusion is frequently associated with ventricular tachyarrhythmias, often heralding sudden cardiac death. The pathophysiology of ventricular tachyarrhythmias during myocardial ischaemia/infarction is complex and several aspects remain incompletely understood. Experimental and clinical studies have indicated that endothelin-1 production rises markedly very early in the course of acute myocardial infarction. This substance exerts significant electrophysiologic actions and may increase ventricular arrhythmogenesis in this setting. Endothelin-1 acts via two receptors, A and B, but the role of B receptors remains controversial. Stimulation of A-receptors prolongs the action potential duration and increases the occurrence of spontaneous calcium transients, resulting in early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias via triggered activity. Furthermore, endothelin-1 enhances sympathetic stimulation, a well known contributor to ventricular arrhythmogenesis during acute myocardial infarction. Despite these considerations, the therapeutic potential of endothelin receptor antagonists as antiarrhythmic drugs during myocardial ischaemia/infarction is still under investigation. This review summarizes the current state-of-the-art and raises several hypotheses that could be explored in future studies.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies R. Myocardial infarction patients in the 1990s-Their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1119-1127.
- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2002;104:2158-2163.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;332:411-415.
- Loennechen JP, Stoylen A, Beisvag V, Wisloff U, Ellingsen O. Regional expression of endothelin-1, ANP, IGF-1, and LV wall stress in the infarcted rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Jun 2001;280(6):H2902-2910.
- Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T. Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1989;2:53-54.
- Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994;89:1573-1579.
- Zolk O, Munzel F, Eschenhagen T. Effects of chronic endothelin-1 stimulation on cardiac myocyte contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1248-H1257.
- Stewart D, Kubac KB, Costello KB, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:38-43.
- Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J, Ertl G. Collagen accumulation after myocardial infarction: effects of ETA receptor blockade and implications for early remodeling. *Cardiovasc Res.* 2002;54:559-567.
- Nguyen QT, Cernacek P, Sirois MG, Calderone A, Lapointe N, Stewart DJ, Rouleau J-L. Long-term effects of nonselective endothelin A and B receptor antagonism in postinfarction rat. Importance of timing. *Circulation.* 2001;104:2075-2081.
- Clozel M, Qiu C, Qiu CS, Hess P, Clozel JP. Short-term endothelin receptor blockade with tezontan has both immediate and long-term beneficial effects in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:142-147.
- Mitsi AC, Hatzistergos K, Baltogiannis GG, Kolettis TM. Early, selective growth hormone administration may ameliorate left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Med Hypotheses.* 2005;64(3):582-585.
- St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, Goldman S, Plappert T, Braunwald E, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107:2577-2582.
- Pogwizd SM, Hoyt RH, Saffitz JE, Corr PB, Cox JL, M.E. C. Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart. *Circulation.* 1992;86:1872-1887.
- Szabo T, Geller L, Merkely B, Selmecei L, Juhasz-Nagy A, Solti F. Investigating the dual nature of endothelin-1: ischaemia or direct arrhythmogenic effect? *Life Sci.* 2000;66:2527-2541.
- Wainwright CL, McCabe C, Kane KA. Endothelin and the ischaemic heart. *Curr Vasc Pharmacol.* Oct 2005;3(4):333-341.
- Yorikane R, Koike H, Miyake S. Electrophysiological effects of endothelin-1 on canine myocardial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17:S159-S162.
- Roderick HL, Bootman MD. Bi-directional signalling from the InsP3 receptor: regulation by calcium and accessory factors. *Biochem Soc Trans.* 2003;31:950-953.
- Proven A, Roderick HL, Conway SJ, Berridge MJ, Horton JK, Capper SJ, Bootman MD. Inositol 1,4,5-trisphosphate supports the arrhythmogenic action of endothelin-1 on ventricular cardiac myocytes. *J Cell Sci.* 2006;119:3363-3375.
- Merkely B, Geller L, Toth M, Kiss O, Kekesi V, Solti F, Vecsey T, Horkay F, Tenczer J, Juhasz-Nagy A. Mechanism of endothelin-induced malignant ventricular arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:S437-S439.
- Molenaar P, O'Reilly G, Sharkey A, Kuc RE, Harding DP, Plumpton C, Gresham GA, Davenport AP. Characterization and localization of endothelin receptor subtypes in the human atrioventricular conducting system and myocardium. *Circ Res.* 1993;72:526-538.
- McCabe C, Hicks MN, Kane KA, Wainwright CL. Electrophysiological and haemodynamic effects of endothelin ETA and ETB receptors in normal and ischaemic

- working rabbit hearts. *Br J Pharmacol.* 2005;146:118-128.
23. Crockett TR, Sharif I, Kane KA, Wainwright CL. Sarafotoxin 6c protects against ischaemia-induced cardiac arrhythmias in vivo and in vitro in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36:S297-S299.
 24. Corr PB, Gillis RA. Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circ Res.* 1978;43:1-9.
 25. Wennmalm A, Karwatowska-Prokopczuk E, Wennmalm M. Role of the coronary endothelium in the regulation of sympathetic transmitter release in isolated rabbit hearts. *Acta Physiol Scand.* 1989;136:81-87.
 26. Nagayama T, Kuwakubo F, Matsumoto T, Fukushima Y, Yoshida M, Suzuki-Kusaba M, Hisa H, Matsumura Y, Kimura T, Satoh S. Role of endogenous endothelins in catecholamine secretion in the rat adrenal gland. *Eur J Pharmacol.* 2000;406:69-74.
 27. Isaka M, Kudo A, Imamura M, Kawakami H, Yasuda K. Endothelin receptors, localized in sympathetic nerve terminals of the heart, modulate norepinephrine release and reperfusion arrhythmias. *Basic Res Cardiol.* 2007;102:154-162.
 28. Yamamoto S, Matsumoto N, Kanazawa M, Fujita M, Takaoka M, Garipey CE, Yanagisawa M, Matsumura Y. Different contributions of endothelin-A and endothelin-B receptors in postischemic cardiac dysfunction and norepinephrine overflow in rat hearts. *Circulation.* 2005;111:302-309.
 29. Sharif I, Kane KA, Wainwright CL. Endothelin and ischemic arrhythmias-antiarrhythmic or arrhythmogenic? *Cardiovasc Res.* 1998;39:625-632.
 30. Raschack M, Juchelka F, Rozek-Schaefer G. The endothelin-A antagonist LU 135 252 supresses ischemic ventricular extrasystoles and fibrillation in pigs and prevents hypoxic cellular decoupling. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:S145-S148.
 31. Richard V, Kaeffer N, Hogie M, Tron C, Blanc T, Thuillez C. Role of endogenous endothelin in myocardial and coronary endothelial injury and ischaemia and reperfusion in rats: studies with bosentan, a mixed ETA-ETB antagonist. *Br J Pharmacol.* 1994;113:869-876.
 32. Garjani A, Wainwright CL, Zeitlin IJ, Wilson C, Slee SJ. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25:634-642.
 33. Baltogiannis GG, Tsalikakis DG, Mitsi AC, Hatzistergos KE, Elaopoulos D, Fotiadis DI, Kyriakides ZS, Kolettis TM. Endothelin receptor-A blockade decreases ventricular arrhythmias after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res.* Sep 1 2005;67(4):647-654.
 34. Kolettis TM, Baltogiannis GG, Tsalikakis DG, Tzallas AT, Agelaki MG, Fotopoulos A, Fotiadis DI, Kyriakides ZS. Effects of dual endothelin receptor blockade on sympathetic activation and arrhythmogenesis during acute myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2008;580:241-249.