

Κλινική Έρευνα

Επίδραση της Δοβουταμίνης στη Λειτουργική Γεωμετρία της Αριστερής Κοιλίας Μετά από Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου - Πειραματική Μελέτη

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Σ. ΣΑΡΙΔΑΚΗΣ[†], ΣΑΒΒΑΣ Θ. ΤΟΥΜΑΝΙΔΗΣ, ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Μ. ΒΙΝΤΖΗΛΑΙΟΥ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΙΡΙΚΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΩΤΤΗΣ, ΑΝΝΑ ΚΑΛΑΝΤΑΡΙΔΟΥ, ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ Φ. ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ, ΣΠΥΡΙΔΩΝ Δ. ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ

Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση, δοβουταμίνη, υπερηχοκαρδιογράφημα.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
4 Οκτωβρίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
15 Ιανουαρίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Σάββας Θ. Τουμανίδης

Βασ. Σοφίας 80 -
Λούρου
115 28 Αθήνα
e-mail:
stoumani@med.uoa.gr

Εισαγωγή: Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλεί αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (ΑΚ), η οποία αποτελεί το υπόστρωμα των πρώιμων και όψιμων επιπλοκών του. Σκοπός της πειραματικής μελέτης είναι η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των οξέων μεταβολών της λειτουργικής γεωμετρίας της ΑΚ μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η αξιολόγηση της επίδρασης της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης δοβουταμίνης επί των μεταβολών αυτών.

Μέθοδος: Σε 22 πειραματόζωα (χοίρους) προκλήθηκε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά την απολίνωση του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Σε 11 πειραματόζωα χορηγήθηκε τυχοποιημένα δοβουταμίνη με ρυθμό 5 μg/kg/min (ομάδα Β), ενώ στα υπόλοιπα όχι (ομάδα Α). Πριν από το έμφραγμα καθώς και 5, 15, 45 και 75 λεπτά μετά το έμφραγμα εκτιμήθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά η κλασματική βράχυνση του επιμήκους (ΚΒΕΠΑΞ) και βραχέως άξονα (ΚΒΒΡΑΞ) καθώς και το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της ΑΚ.

Αποτελέσματα: Στην ομάδα Α, η ΚΒΕΠΑΞ και το ΚΕ μειώθηκαν σημαντικά μετά το έμφραγμα ($p < 0,0001$ αντίστοιχα), αντίθετα η ΚΒΒΡΑΞ αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0,05$). Στην ομάδα Β, η ΚΒΕΠΑΞ και το ΚΕ μειώθηκαν σημαντικά στα 5 πρώτα λεπτά μετά το έμφραγμα αλλά προοδευτικά άρχισαν να αποκαθίστανται μετά το 15^ο (ΚΕ) και 45^ο λεπτό (ΚΒΕΠΑΞ) αντίστοιχα. Η ΚΒΒΡΑΞ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια των 75 πρώτων λεπτών του εμφράγματος.

Συμπεράσματα: Η δοβουταμίνη, χορηγούμενη με ρυθμό 5 μg/kg/min στο οξύ πειραματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, και πριν την εμφάνιση των πρώιμων επιπλοκών του προσθίου εμφράγματος, δύναται να αποτρέψει την οξεία, δυσμενή, μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση της ΑΚ, η οποία εκδηλώνεται με ελάττωση της ΚΒΕΠΑΞ και του ΚΕ καθώς και αντιρροπιστική αύξηση της ΚΒΒΡΑΞ.

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πυροδοτεί δομικές, γεωμετρικές, βιοχημικές και λειτουργικές μεταβολές τόσο στις εμφραχθείσες όσο και στις μη εμφραχθείσες περιοχές του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (ΑΚ).¹⁻⁴ Οι μεταβολές της δομής και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα, μπορούν να κατα-

γραφούν υπερηχοκαρδιογραφικά, λίγα δευτερόλεπτα μετά την απολίνωση της στεφανιαίας αρτηρίας. Οι μεταβολές αυτές αποτελούν το υπόστρωμα των πρώιμων και όψιμων επιπλοκών του οξέος εμ-

[†]Ο Νικόλαος Σ. Σαριδάκης απεβίωσε αιφνίδια κατά το στάδιο συγγραφής της παρούσας εργασίας.

φράγματος.^{5,6} Η καρδιακή ανεπάρκεια, οι σοβαρές αρρυθμίες και ο αιφνίδιος θάνατος αποτελούν μερικές από τις κύριες εκδηλώσεις της μετεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Κλινικές και πειραματικές μελέτες⁷ έχουν δείξει ότι η εφαρμοζόμενη θεραπεία (φαρμακευτική⁸⁻¹⁰ ή επεμβατική^{11,12}) μπορεί να αποτρέψει ή να αναστρέψει την οξεία, δυσμενή, μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση της ΑΚ. Η δράση της δοβουταμίνης στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Είναι ενδεχόμενο, η προκαλούμενη βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου να συμβάλλει στη θετική αναδιαμόρφωση της ΑΚ, υπερισχύοντας των όποιων αρνητικών επιδράσεων κατά την οξεία φάση του εμφράγματος.

Σκοπός της πειραματικής μελέτης είναι η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των οξέων μεταβολών της λειτουργικής γεωμετρίας της ΑΚ μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η αξιολόγηση της επίδρασης της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης δοβουταμίνης επί των μεταβολών αυτών.

Υλικό και μέθοδος

Υλικό της μελέτης αποτελούν 22 υγιείς χοίροι, βάρους 18 έως 27 kg. Το πρωτόκολλο διενεργήθηκε σύμφωνα με τις «Αρχές Φροντίδας Πειραματόζωων» και τις «Οδηγίες για φροντίδα και χρησιμοποίηση των πειραματόζωων», οι οποίες καθορίστηκαν από τη Διεθνή Ακαδημία Επιστημών (National Academy of Sciences) και το Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health, έκδοση 85-23, αναθεώρηση 1985) και εγκρίθηκε από την Επιστημονικό Επιτροπή του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».

Χειρουργική προετοιμασία

Στα πειραματόζωα αρχικά χορηγείται κεταμίνη (20 mg/kg) και διαζεπάμη (1 mg/kg) ενδομυϊκά και ακολουθεί η γενική αναισθησία. Τοποθετείται καθετήρας κεντρικού αυλού στην άνω κοίλη φλέβα, διαμέσου της αριστερής υποκλειδίας φλέβας για χορήγηση φαρμάκων, υγρών και παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Στη συνέχεια προσαρμόζονται ηλεκτρόδια στα άκρα του ζώου, για τη συνεχή ΗΚΓ/κή καταγραφή καθώς και περιφερικό οξύμετρο (στην ουρά του ζώου) για την παρακολούθηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (SaO₂). Τα πειραματόζωα αναισθητοποιούνται με φαινοβαρβιτάλη (6,5 mg/kg), βρωμιούχο πανκουράνιο (0,2 mg/kg) και

φαινανυλή (0,1 mg/kg) ενδοφλεβίως. Ακολουθεί ενδοτραχειακή διασωλήνωση με τραχειοσωλήνα 5,5 mm και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με αναπνευστήρα όγκου, χορηγώντας μείγμα ατμοσφαιρικού αέρα και οξυγόνου 40%, με αναπνεόμενο όγκο 10 ml/kg ανά εισπνοή, σε συχνότητα 15-16 αναπνοών/λεπτό και εφαρμογή θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης.

Η χειρουργική προετοιμασία του πειραματόζωου περιλαμβάνει διαδοχικά την αποκάλυψη και παρασκευή των μεγάλων αγγείων του τραχήλου, την εκτέλεση μέσης στερνοτομής με θερμοκαυτήρα, την εκτομή του θύμου αδένος και τη διάνοιξη του περικαρδίου. Δια μέσου της δεξιάς καρωτίδας προωθείται καθετήρας pigtail 6F στην κοιλότητα της ΑΚ για συνεχή παρακολούθηση και καταγραφή της πίεσης. Ο πρόσθιος κατιόντας κλάδος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας αποκαλύπτεται χειρουργικά και τοποθετούνται δύο ράμματα 3:0 (proline sutures), μετά την έκφυση του 1ου διαγωνίου. Οι άκρες των ραμμάτων περνούν μέσα από άκαμπτο πλαστικό σωλήνα μήκους 5 cm. Κρατώντας τα τέσσερα άκρα των δύο ραμμάτων, ο άκαμπτος σωλήνας προωθείται προς το επικάρδιο, έτσι ώστε το εγγύς τμήμα του να απέχει 3-5 mm από τον πρόσθιο κατιόντα. Έτσι, ο πρόσθιος κατιόντας περιβρογχίζεται (suture loop tourniquet), μετά την έκφυση του 1ου διαγωνίου, χωρίς να απολιώνεται, μέχρι το επόμενο στάδιο του πειράματος. Δακτυλιοειδής μετατροπέας ηλεκτρομαγνητικού ροόμετρου, κατάλληλου μεγέθους, [Biotronex Pulsed-Logic Flowmeter (Biotronex Laboratory, Inc., Silver Spring, Maryland)] τοποθετείται γύρω από την αορτική ρίζα για την παρακολούθηση της καρδιακής παροχής.¹²

Ακολουθώντας, τα κρέμνα του στέρνου συμπλησιάζονται και σταθεροποιούνται με ράμματα No 0 από Dexon. Ιδιαίτερη προσοχή αποδίδεται στη σταθεροποίηση του πλαστικού σωλήνα, που περιείχε τα ράμματα, έτσι ώστε: α) να είναι τοποθετημένος κάθετα προς τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, β) το εγγύς τμήμα του να βρίσκεται σε απόσταση 3-4 mm από τον πρόσθιο κατιόντα, χωρίς όμως να παραβλάπτεται η βατότητά του και γ) το άπω τμήμα του σωλήνα, από τον οποίο προβάλλουν τα τέσσερα άκρα των ραμμάτων, να βρίσκεται έξω από το θώρακα. Κατά τη συμπλήρωση των κρέμνων του στέρνου παρεμβάλλεται ο υπερηχοκαρδιογραφικός μορφοτροπέας, ο οποίος σταθεροποιείται και ακινητοποιείται υποξυφοειδικά με τα ράμματα της συμπλησίας του στέρνου, απέναντι από την κορυφή της καρδιάς, έτσι ώστε να απεικονίζεται σταθερά η τομή προβολής των τεσσά-

ρων καρδιακών κοιλοτήτων. Η μετατόπιση του μορφοτροπέα από τη σταθερή του θέση κατά τη διάρκεια του πειράματος συνεπάγεται την εξαίρεση του συγκεκριμένου πειράματος από τη μελέτη.

Μετά την ολοκλήρωση του χειρουργικού μέρους, χορηγούνται 2.500 IU ηπαρίνης ενδοφλέβια για την πρόληψη δημιουργίας ενδαγγειακών θρόμβων.

Πειραματικό πρωτόκολλο

Καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος, η απαγωγή II του ΗΚΓ και η πίεση της ΑΚ παρακολουθούνται και καταγράφονται ταυτόχρονα με ταχύτητα 100 mm/s σε πολυδιάλυτο μηχάνημα (Electronics for Medicine, White Plains, New York), ενώ ταυτόχρονα απεικονίζεται και καταγράφεται η δύο διαστάσεων τομή προβολής των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων και το ΗΚΓ στον υπερηχοκαρδιογράφο καθώς και η καρδιακή παροχή με το ηλεκτρομαγνητικό ροόμετρο.

Με σύσφιξη των τεσσάρων άκρων των δύο ραμμάτων 3:0, που βρίσκονται έξω από το στέρνο, απολινώνεται ο πρόσθιος κατιόντας, 1 cm περίπου μετά την έκφυση του 1ου διαγωνίου. Η απολίνωση πραγματοποιείται με λεπτούς χειρισμούς, προκειμένου να αποφευχθεί οποιαδήποτε μετακίνηση του μορφοτροπέα.

Σε 11 από τα 22 πειραματόζωα, εναλλάξ, χορηγείται δοβουταμίνη ενδοφλεβίως, αμέσως μετά την απολίνωση του πρόσθιου κατιόντα, με ρυθμό 5 μg/kg/min (ομάδα Β), ενώ στα υπόλοιπα 11 δεν χορηγήθηκε δοβουταμίνη και αποτελούν την ομάδα ελέγχου (ομάδα Α). Υπερηχοκαρδιογραφικές καταγραφές πραγματοποιούνται πριν την απολίνωση του πρόσθιου κατιόντα (control) και 5, 15, 45 και 75 λεπτά μετά την πρόκληση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τελικά, στο υλικό της μελέτης συμπεριλαμβάνονται 18 πειραματόζωα καθότι 2 πειραματόζωα της ομάδας Α απεβίωσαν πριν από την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου (το ένα από κοιλιακή μαρμαρυγή και το άλλο από καρδιογενή καταπληξία), ενώ 2 πειραματόζωα της ομάδας Β εξαιρούνται της μελέτης λόγω μετατόπισης του μορφοτροπέα από τη σταθερή του θέση κατά τη διάρκεια του πειράματος.

Υπερηχοκαρδιογραφία

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιείται με συσκευή Hewlett-Packard, Sonos 1000 (Andover, MA, USA) και μορφοτροπέα 3,5 MHz phased-array. Τα δεδομένα της υπερηχοκαρδιογραφικής εξέτασης

και η σύγχρονη συνεχής ΗΚΓ/κή καταγραφή με ταχύτητα 100 mm/s αποθηκεύονται σε κασέτα υψηλής ευκρίνειας (super VHS) με μαγνητοσκόπιο Panasonic AG-7350 για περαιτέρω επεξεργασία και ανάλυση.

Δύο διαστάσεων απεικόνιση της ΑΚ πραγματοποιείται επικαρδιακά με προβολή της τομής των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων. Σε κάθε χρονικό στάδιο του πειράματος, με ή χωρίς χορήγηση δοβουταμίνης, μετρούνται¹³ και υπολογίζονται οι παρακάτω παράμετροι:

1. Η διάμετρος του επιμήκους άξονα (ΔΕπ) της ΑΚ, από το μέσο της μιτροειδούς βαλβίδας έως την κορυφή της ΑΚ, στην τελο-διαστολή (ΤΔΔΕπ) και στην τελο-συστολή (ΤΣΔΕπ).

2. Η διάμετρος του βραχέως άξονα (ΔΒρ) της ΑΚ, στο 1/3 περίπου του μήκους του επιμήκους άξονα από τη βάση της ΑΚ και κάθετα προς αυτόν, στο επίπεδο της κορυφής των μιτροειδικών γλωχίνων, στην τελο-διαστολή (ΤΔΔΒρ) και στην τελο-συστολή (ΤΣΔΒρ).

3. Η κλασματική βράχυνση του επιμήκους άξονα της ΑΚ (ΚΒΕπΑ_ξ), ως το πηλίκο: $KBE\pi A_{\xi} (\%) = (T\Delta\Delta E\pi - T\sigma\Delta E\pi) / T\Delta\Delta E\pi \times 100$

4. Η κλασματική βράχυνση του βραχέως άξονα της ΑΚ (ΚΒΒρΑ_ξ), ως το πηλίκο: $KBB\rho A_{\xi} (\%) = (T\Delta\Delta B\rho - T\sigma\Delta B\rho) / T\Delta\Delta B\rho \times 100$

5. Το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της ΑΚ υπολογίζεται με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson (Εικόνα 1 και 2).

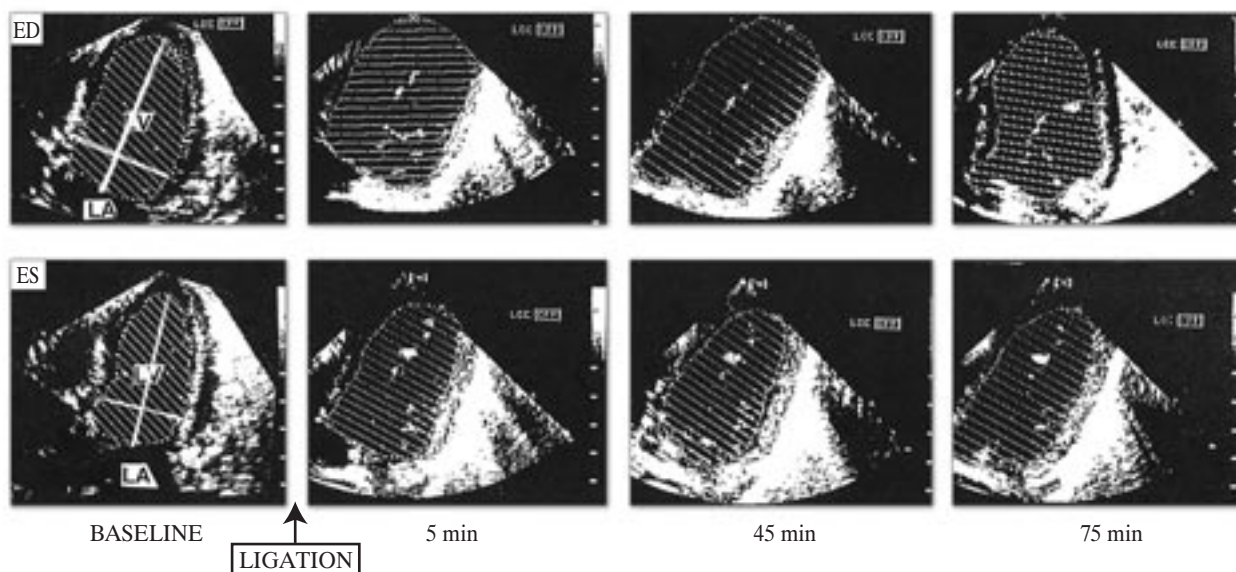
Ως τελο-διαστολή προσδιορίζεται το σημείο του καρδιακού κύκλου που συμπίπτει με την εμφάνιση του κύματος Q του ΗΚΓ, ενώ ως τελο-συστολή η χρονική στιγμή ελαχιστοποίησης της κοιλότητας της ΑΚ.

Στατιστική

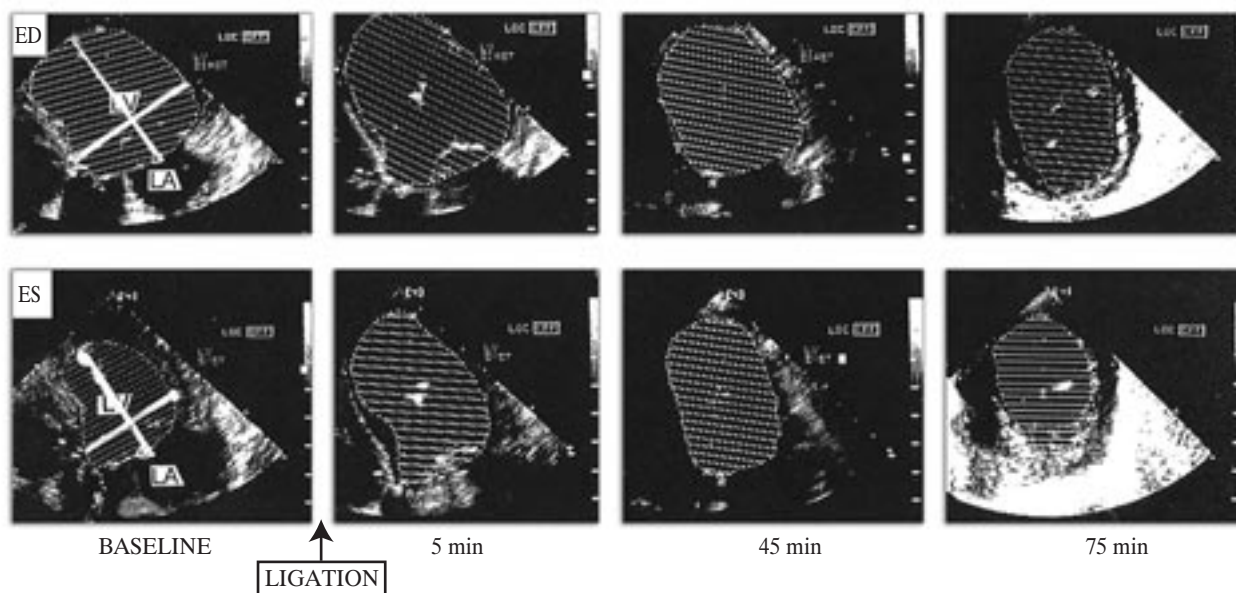
Τα στοιχεία για τις μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση. Η κανονικότητα των παραμέτρων ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Η εκτίμηση της διαφοράς των υπερηχοκαρδιογραφικών μεταβλητών ανάμεσα στις δύο ομάδες έγινε με ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (ANOVA repeated measurements με post hoc έλεγχο του Tukey). Τιμή του $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Στην ομάδα Α (9 πειραματόζωα, χωρίς έγχυση δοβουταμίνης) οι τιμές της κλασματικής βράχυνσης του



Εικόνα 1. Υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση υπολογισμού του τελο-διαστολικού (ED, πάνω σειρά) και τελο-συστολικού (ES, κάτω σειρά) όγκου της αριστερής κοιλίας για τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης, με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson, από την επικαρδιακή προβολή απεικόνισης των τεσσάρων καρδιακών κοιλιοτήτων, πριν το έμφραγμα (CONTROL) και 5, 15, 45 και 75 min μετά την απολίνωση (LIGATION) του προσθίου κατιόντος. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα της ομάδας A (NO DOBUTAMINE, 1ο πείραμα).



Εικόνα 2. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα της ομάδας B (DOBUTAMINE, 10ο Πείραμα).

επιμήκους άξονα (ΚΒΕπΑΞ) και του ΚΕ, μειώθηκαν, στατιστικά σημαντικά, κατά τα 75 λεπτά μετά την απολίνωση του προσθίου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (ANOVA repeated measurements, $F = 19,54$, $F = 15,64$, $p < 0,0001$ αντίστοιχα), (Πίνακας 1). Αντίθετα, η κλασματική βράχυνση του βραχέως άξονα (ΚΒΒρΑΞ) της ΑΚ αυξή-

θηκε προοδευτικά και σημείωσε τη μέγιστη αύξησή της, σε σχέση με την τιμή αναφοράς ($24,67 \pm 2,74\%$ πριν το έμφραγμα), κατά το 45^ο λεπτό ($39,89 \pm 12,03\%$, $F = 2,82$, $p < 0,05$), (Εικόνα 3).

Στην ομάδα Β (9 πειραματοζώα, υπό συνεχή ενδοφλέβια έγχυση δοβουταμίνης) οι τιμές της κλασματικής βράχυνσης του επιμήκους άξονα (ΚΒΕπΑΞ) και

Πίνακας 1. Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση της ΚΒΕπΑΞ, ΚΒΒρΑΞ και ΚΕ της ομάδας Α (χωρίς δοβουταμίνη) πριν το έμφραγμα (0) και 5, 15 45 και 75 λεπτά μετά το έμφραγμα

Χρόνος (λεπτά)	ΚΒΕπΑΞ %	ΚΒΒρΑΞ %	ΚΕ %
0'	16,78±1,79	24,67±2,74	47,44±1,74
5'	4,78±1,39*	29,89±7,67	30,67±3,46*
15'	7,67±4,64*	30,33±15,35	37,11±6,97*
45'	8,67±4,42*	39,89±12,03*	34,78±6,55*
75'	6,89±1,62*	32,89±6,68	33,56±3,54*

ΚΒΕπΑΞ: Κλασματική βράχυνση επιμήκους άξονα αριστερής κοιλίας, ΚΒΒρΑΞ: Κλασματική βράχυνση βραχέως άξονα αριστερής κοιλίας, ΚΕ: Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

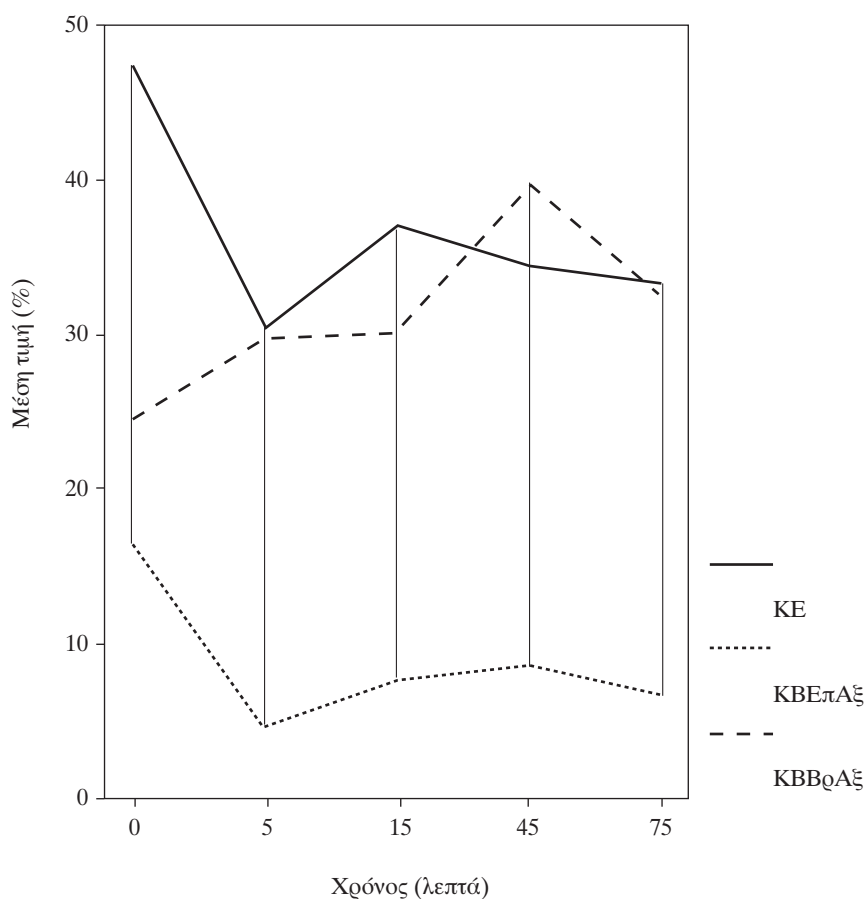
* Στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$) διαφορές μεταξύ της τιμής αναφοράς (0 λεπτά, πριν το έμφραγμα) και των τιμών μετά το έμφραγμα.

του ΚΕ μειώθηκαν, στατιστικά σημαντικά, στα 5 πρώτα λεπτά μετά την απολίνωση του προσθίου κατιόντα ($4,33 \pm 0,71\%$ και $39,89 \pm 4,57\%$ αντίστοιχα), (Πίνακας 2).

Το ΚΕ άρχισε να βελτιώνεται μετά το 15^ο λεπτό ($45,22 \pm 5,49\%$), ενώ η κλασματική βράχυνση του επι-

μήκους άξονα (ΚΒΕπΑΞ) άρχισε να βελτιώνεται μετά το 45^ο λεπτό ($7,78 \pm 1,72\%$). Οι παραπάνω τιμές αποκαταστάθηκαν στο 75^ο λεπτό από την απολίνωση του προσθίου κατιόντα ($17,67 \pm 4,44\%$ και $57,22 \pm 2,39\%$ αντίστοιχα, $F = 31,04$, $F = 34,87$, $p < 0,0001$ αντίστοιχα). Η κλασματική βράχυνση του βραχέως άξονα

Ομάδα Α



Εικόνα 3. Γράφημα των μεταβολών του ΚΕ, της ΚΒΕπΑΞ και της ΚΒΒρΑΞ πριν (0) και στα 75 πρώτα λεπτά του οξέως προσθίου εμφράγματος του μυοκαρδίου στην Ομάδα Α.

Πίνακας 2. Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση της ΚΒΕπΑξ, ΚΒΒρΑξ και ΚΕ της ομάδας Β (με δοβουταμίνη) πριν το έμφραγμα (0) και 5, 15 45 και 75 λεπτά μετά το έμφραγμα

Χρόνος (λεπτά)	ΚΒΕπΑξ %	ΚΒΒρΑξ %	ΚΕ %
0'	18,56 ± 4,28	30,22 ± 7,49	57,22 ± 3,03
5'	4,33 ± 0,71*	21,11 ± 5,13	39,89 ± 4,57*
15'	9,00 ± 4,03*	27,22 ± 9,98	45,22 ± 5,49*
45'	7,78 ± 1,72*	23,44 ± 6,39	47,78 ± 3,03*
75'	17,67 ± 4,44	28,33 ± 5,24	57,22 ± 2,39

Συντημήσεις όπως και στον Πίνακα 1.

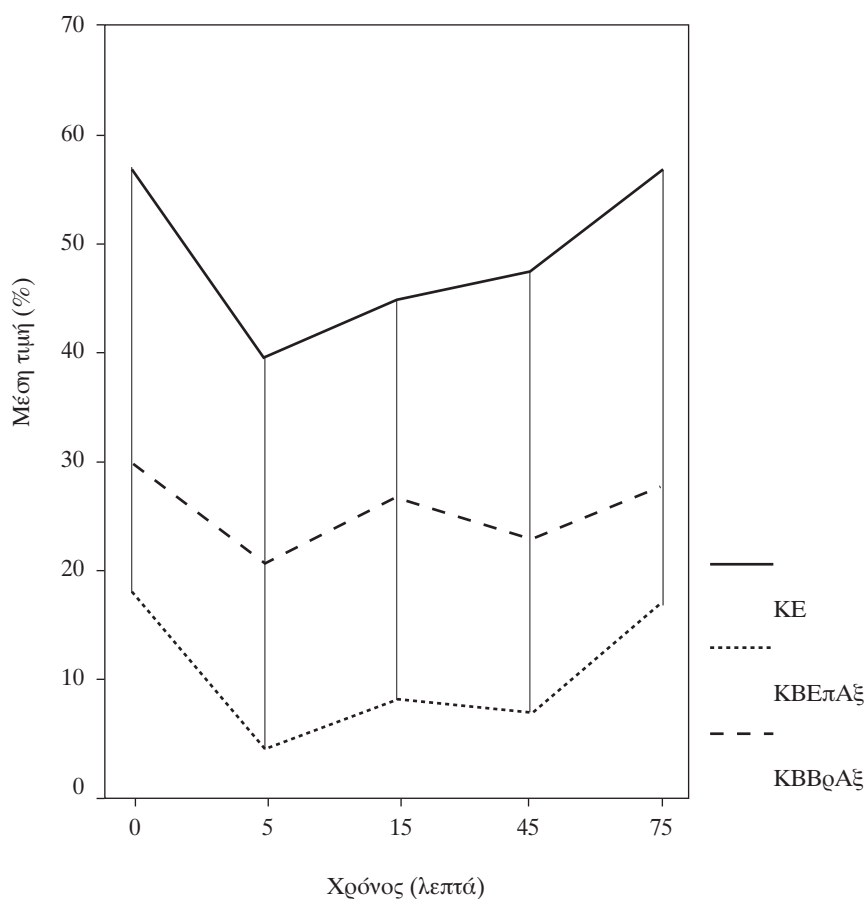
(ΚΒΒρΑξ) της ΑΚ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά ($p < 0,06$) κατά τη διάρκεια των πρώτων 75 λεπτών του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου (Εικόνα 4).

Συζήτηση

Ο σκοπός της μελέτης είναι διττός: Πρώτον, η περιγραφή της μετεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης της ΑΚ στα πρώτα 75 λεπτά μετά από πειραματικό οξύ

έμφραγμα του μυοκαρδίου με βάση τις υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους της κλασματικής βράχυνσης του επιμήκους και βραχέως άξονα καθώς και του ΚΕ της ΑΚ. Δεύτερον, η επίδραση της δοβουταμίνης στην αναδιαμόρφωση της ΑΚ στην πρόωμη φάση του οξέως εμφράγματος. Στην παρούσα μελέτη, η κλασματική βράχυνση του επιμήκους άξονα (ΚΒΕπΑξ) της ΑΚ μειώθηκε σημαντικά μετά την απολίνωση του προσθίου κατιόντα τόσο στην ομάδα χωρίς τη χορή-

Ομάδα Β



Εικόνα 4. Γράφημα των μεταβολών του ΚΕ, της ΚΒΕπΑξ και της ΚΒΒρΑξ πριν (0) και στα 75 πρώτα λεπτά του οξέως προσθίου εμφράγματος του μυοκαρδίου στην Ομάδα Β.

γηση δοβουταμίνης όσο και στην ομάδα με δοβουταμίνη (τα πρώτα 45 λεπτά). Η μείωση των τιμών της ΚΒΕΠΑΞ και του ΚΕ συνοδεύεται από αντιρροπιστική αύξηση των τιμών της ΚΒΒΘΑΞ της ΑΚ. Το εύρημα αυτό είναι συμβατό με τα ευρήματα της μελέτης των Anderson B και συν.,⁸ όπου φαίνεται ότι μετά το οξύ έμφραγμα παραβλάπτονται οι επιμήκεις μυϊκές ίνες του ενδοκαρδίου, οι οποίες αποτελούν το πιο ευαίσθητο στρώμα του μυοκαρδίου της ΑΚ στην ισχαιμία. Τα μακροσκοπικά ευρήματα της κλινικής μελέτης των Anderson και συν. βρίσκονται σε συνάρτηση με τα μικροσκοπικά ευρήματα της πειραματικής μελέτης των Cazorla O και συν.¹⁴ Οι παραπάνω συγγραφείς απέδωσαν την επιμήκυνση των μυϊκών ινών του τοιχώματος της ΑΚ, αμέσως μετά το έμφραγμα, σε αύξηση του τελο-διαστολικού της όγκου. Ο αυξημένος τελο-διαστολικός όγκος αυξάνει, σύμφωνα με το νόμο των Frank-Starling, το τελο-διαστολικό τοιχωματικό stress, με σκοπό τη βελτίωση της συσταλτικότητας της ΑΚ. Ο κυτταρικός μηχανισμός του νόμου των Frank-Starling, μολονότι αδιευκρίνιστος, βασίζεται, κατά τους παραπάνω ερευνητές, στην ανομοιογενή διατοιχωματική ευαισθητοποίηση των μυοϊνιδίων στο ασβέστιο, η οποία αυξάνει από το επικάρδιο προς το ενδοκάρδιο. Η αύξησή της αυτή σχετίζεται με την αύξηση της διατοιχωματικής τάσης (από το επικάρδιο προς το ενδοκάρδιο). Η τάση των μυϊκών ινών του ενδοκαρδίου προάγει, στα παραπάνω πειράματα, τη φωσφορυλίωση της ελαφριάς αλυσσού της μυοσίνης (VLC2b), κυρίως στο ενδοκάρδιο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, αμέσως μετά το έμφραγμα, εξαφανίζεται η ευαισθητοποίηση των μυϊκών ινών στο ασβέστιο και εκλείπει η προαναφερθείσα φωσφορυλίωση. Έτσι, οι μυϊκές ίνες χάνουν τη συσταλτική τους ικανότητα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η συσταλτικότητα της ΑΚ. Συνεπώς, αμέσως μετά το έμφραγμα, οι επιμήκεις μυϊκές ίνες, που εκπροσωπούνται από τον επιμήκη (ανατομικό) άξονα της ΑΚ, χάνουν μέρος της συσταλτικής τους ικανότητας και διατείνονται, με αποτέλεσμα να αυξάνονται η τελο-διαστολική και τελο-συστολική διάμετρος του επιμήκους άξονα της ΑΚ και να μειώνεται η κλασματική του βράχυνση (ΚΒΕΠΑΞ).

Η ικανότητα της δοβουταμίνης να διεγείρει τους β₁-αδρενεργικούς υποδοχείς της καρδιάς και τους β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς των αγγείων επιφέρει αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου των κοιλιών και ελάττωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων (μεταφορτίου), αντίστοιχα. Η επίδραση της δοβουταμίνης στο μυοκάρδιο, αμέσως μετά

από οξύ έμφραγμα, και πριν την εμφάνιση των πρώτων επιπλοκών του, δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

Υπάρχουν πολλές αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την ασφάλεια της δοβουταμίνης στην οξεία φάση του εμφράγματος. Αρρυθμιολόγος δράση της δοβουταμίνης αναφέρεται κατά τη χορήγησή της σε υψηλές δόσεις.¹⁵ Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες κοιλιακού τύπου αρρυθμίες στην ομάδα των πειραματόζωων που έλαβε δοβουταμίνη, ενδεχομένως λόγω της μικρής δόσης που χρησιμοποιήθηκε. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι, η συνεχής χορήγηση δοβουταμίνης σε μικρή δόση αμέσως μετά από πειραματικό οξύ έμφραγμα μπορεί να αποτρέψει την οξεία δυσμενή μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση. Οι Miura T και συν.¹⁶ χορήγησαν δοβουταμίνη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 10 μg/kg/min για 5 ώρες μετά από οξύ πειραματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η έκταση του εμφράγματος, 48 ώρες μετά, σε ορισμένα πειραματόζωα αυξήθηκε, ενώ σε άλλα μειώθηκε. Οι Liang CS και συν.¹⁷ χορηγώντας δοβουταμίνη με ρυθμό 20 μg/kg/min μετά την απολίνωση της στεφανιαίας αρτηρίας παρατήρησαν ότι η μυοκαρδιακή ροή αυξήθηκε σημαντικά τόσο στις εμφραχθείσες όσο και στις μη εμφραχθείσες περιοχές του μυοκαρδίου, ενώ η επικαρδιακή ροή δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Επιπρόσθετα, το μέγεθος του εμφράγματος ήταν μικρότερο στην ομάδα των πειραματόζωων που έλαβε δοβουταμίνη. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι τα παραπάνω ευρήματα αφορούν πειραματόζωα στα οποία το υπόλοιπο στεφανιαίο δίκτυο είναι φυσιολογικό. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χειμάζον μυοκάρδιο είναι ενδεχόμενο η δράση της δοβουταμίνης να αποδειχθεί επιβλαβής. Στην παρούσα πειραματική μελέτη, η συνεχής χορήγηση δοβουταμίνης με ρυθμό 5 μg/kg/min αποκαθιστά προοδευτικά τις ελαττωμένες τιμές της ΚΒΕΠΑΞ της ΑΚ (μετά το 45^ο λεπτό του εμφράγματος) και του ΚΕ (μετά το 75^ο λεπτό του εμφράγματος). Επίσης, παρεμποδίζει την αντιρροπιστική αύξηση των τιμών της ΚΒΒΘΑΞ της ΑΚ, αφού οι τιμές της κλασματικής βράχυνσης του βραχέως άξονα (ΚΒΒΘΑΞ) της ΑΚ δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Τα ευρήματα της παρούσης μελέτης διαφοροποιούνται σημαντικά από την εργασία των Takehana K και συν.¹⁸ η οποία έδειξε ότι η ανταπόκριση του απόπληκτου μυοκαρδίου στη δοβουταμίνη είναι ενδεικτική του μεγέθους του διασωθέντος μυοκαρδίου κατά την επαναιμάτωση, ενώ στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται η ευνοϊκή επίδραση της δοβουταμίνης στη λειτουργικότητα της ΑΚ υπό καθεστώς πλήρους απόφραξης του προσθίου κατιόντα.

Περιορισμοί της μελέτης. Εξ αιτίας της πειραματικής διάταξης που χρησιμοποιήθηκε (λήψη τομής μόνο 4 κοιλότητων, επικαρδιακά) είναι ενδεχόμενο οι απόλυτες τιμές του επιμήκους και βραχέως άξονα να αποκλίνουν των πραγματικών. Ωστόσο, ο παραπάνω περιορισμός δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα της μελέτης αφού και στις δύο ομάδες χρησιμοποιήθηκε η ίδια ακριβώς διάταξη.

Συμπερασματικά, η δοβουταμίνη, χορηγούμενη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 5 μg/kg/min στο οξύ πειραματικό πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου, και πριν την εμφάνιση των πρώιμων επιπλοκών του προσθίου εμφράγματος, δύναται να αποτρέψει την οξεία, δυσμενή, μετεμφραγματική αναδιαμόρφωση της ΑΚ, η οποία εκδηλώνεται με ελάττωση της κλασματικής βράχυνσης του επιμήκους άξονα (ΚΒΕπΑΞ) και του ΚΕ καθώς και αντιρροπιστική αύξηση της κλασματικής βράχυνσης του βραχέως άξονα (ΚΒΒρΑΞ).

Βιβλιογραφία

- Omerovic E, Bollano E, Basetti M, et al: Bioenergetic, functional and morphological consequences of postinfarct cardiac remodeling in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1685-1695.
- Monassier JP, Morice MC, Hansen M, et al: Acute myocardial infarction: Recent physiopathological acquisitions. Part 2: Left ventricular function. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85 Suppl: 671-676.
- Anguenot T, Bassand JP, Bernard Y, et al: Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85 Suppl. 781-787.
- Bonaduce D, Petretta M, Bianchi V, et al: Left ventricular remodeling and function after myocardial infarction. *Prim Cardiol* 1993; 19: 41-48.
- Krum Holz HM, Larson M, Levy D: Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 879-884.
- Mckay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al: Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; 74: 693-702.
- Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172.
- Anderson B, Waagstein F, Caidahi K, et al: Early changes in longitudinal performance predict future improvement in global left ventricular function during long term b-adrenergic blockade. *Heart* 2000; 84: 599-605.
- Beckwith C, Munger MA, Maldonado WT, et al: Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on ventricular remodeling and survival following myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 755-756.
- Nahrendorf M, Hu K, Hiller KH, et al: Impact of hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme-A reductase inhibition on left ventricular remodeling after myocardial infarction: an experimental serial cardiac magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1965-2000.
- Hauser A, Gangadharan V, Ramos R, et al: Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary occlusion in human beings: Echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 193-197.
- Stamatelopoulos SF, Saridakis NS, Chatzis AK, et al: Non-surgical infarctectomy in acute experimental myocardial infarction. *Artificial Organs* 1998; 22: 993-997.
- Shiller NB, Shah PM, Crawford M, et al: Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
- Cazorla O, Szilagyi S, Le Guennec JV, et al: Transmural stretch-dependent regulation of contractile properties in rat heart and its alteration after myocardial infarction. *FASEB J* 2005; 19: 88-90.
- Stump GL, Wallage AA, Gilberto DB, et al: Arrhythmogenic potential of positive inotropic agents. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 186-198.
- Miura T, Yoshida S, Miura O, et al: Dobutamine modifies myocardial infarct size through supply-demand balance. *Am J Physiol* 1988; 254: H855-861.
- Liang CS, Yi JM, Sherman LG, et al: Dobutamine infusion in conscious dogs with and without acute myocardial infarction. Effects on systemic hemodynamics, myocardial blood flow, and infarct size. *Circ Res* 1981; 49: 170-180.
- Takehana K, Ruiz M, Petruzella FD, et al: Response to incremental doses of dobutamine early after reperfusion is predictive of the degree of myocardial salvage in dogs with experimental acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1960-1968.