

Κλινική Έρευνα

Δοκιμή Συνδυασμού Ενδοφλέβιας Θεραπείας με Ασκορβικό Οξύ και Δεσφεριοξαμίνη για την Ελάττωση της Μυοκαρδιακής Βλάβης από Επαναιμάτωση, σε Ένα Πειραματικό Μοντέλο που Προσομοιάζει την Πρωτογενή Αγγειοπλαστική σε Οξύ Έμφραγμα

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΧΑΤΖΗΘΑΝΑΣΙΟΥ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΝΙΚΑΣ¹ ΧΡΗΣΤΟΣ Σ. ΚΑΤΣΟΥΡΑΣ², ΝΙΚΟΛΑΟΣ Δ. ΚΑΖΑΚΟΣ¹, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΜΠΟΥΜΠΑ³, ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΒΟΥΓΙΟΥΚΛΑΚΗΣ³, ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ Κ. ΝΑΚΑ², ΛΑΜΠΡΟΣ Κ. ΜΙΧΑΛΗΣ²

¹Μιχαηλίδειο Ίδρυμα Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα, ²Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, ³Τμήμα Ιατροδικαστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Λέξεις ευρετηρίου:
Ασκορβικό οξύ,
δεσφεριοξαμίνη,
αντιοξειδωτικά,
μυοκαρδιακή βλάβη
από επαναϊμάτωση.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
7 Απριλίου 2011
Ημερ. αποδοχής:
16 Ιανουαρίου 2012

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Λάμπρος Κ. Μιχάλης

Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων, Ιωάννινα
e-mail: lmihalts@cc.uoi.gr

Εισαγωγή: Κατά την επαναϊμάτωση ισχαιμούντος μυοκαρδίου, παράγονται ελεύθερες ρίζες, προερχόμενες από την επίδραση του οξυγόνου, που προκαλούν κάποιες επιβλαβείς επιδράσεις, γνωστές με τον όρο, βλάβη από επαναϊμάτωση.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν να διεκρινίσουμε αν η συνδυασμένη θεραπεία με την αντιοξειδωτική ουσία, ασκορβικό οξύ και το σιδηροδεσμευτικό φάρμακο δεσφεριοξαμίνη, (που ελαττώνει την παραγωγή της ρίζας υδροξυλίου μέσω σιδηροκαταλυόμενων αντιδράσεων), έχει προστατευτική δράση έναντι της βλάβης από επαναϊμάτωση.

Μέθοδος: Εικοσι-δύο νεαρά άρρενα χοιρίδια υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία και σε ισχαιμία 45 λεπτών ακολουθούμενη από επαναϊμάτωση 3½ ωρών στην περιοχή της περισπωμένης στεφανιαίας αρτηρίας, μέσω της έκπτυξης και αποέκπτυξης μπαλονιού αγγειοπλαστικής.

Τα ζώα κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα στην ομάδα θεραπείας (ΟΘ) στην οποία χορηγήθηκε ενδοφλέβια έγχυση 100 mg/kg ασκορβικού οξέος και 60 mg/kg δεσφεριοξαμίνης και στην ομάδα ελέγχου (ΟΕ) στην οποία χορηγήθηκε η ίδια ποσότητα φυσιολογικού ορού, χωρίς φάρμακο.

Η αναλογία I/R της εμφραγματικής (νεκρωτικής) περιοχής του μυοκαρδίου (I) σε σχέση με τη συνολική περιοχή σε κίνδυνο (R), μετά από 3½ ώρες επαναϊμάτωσης υπολογίσθηκε με τη μέθοδο της χρώσης τετραζολίου. Η τελωδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (LVEDP), ο αριθμός των επεισοδίων κοιλιακών αρρυθμιών, η ροή στο αγγείο κατά TIMI και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) εξετάσθηκαν την πρώτη ώρα από την έναρξη της επαναϊμάτωσης, ως περαιτέρω δείκτες της βαρύτητας της βλάβης από επαναϊμάτωση.

Αποτελέσματα: Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην αναλογία I/R. Το I/R στην ομάδα θεραπείας (n=10) ήταν 27,9±2,2% και στην ομάδα ελέγχου (n=9) ήταν 32,9±2,4% (p=0,15). Αναφορικά με τις άλλες παραμέτρους που εξετάσθηκαν, επίσης η διαφορά δεν ήταν σημαντική.

Συμπέρασμα: Η συνδυασμένη ενδοφλέβια χορήγηση της αντιοξειδωτικής βιταμίνης, ασκορβικό οξύ και του σιδηροδεσμευτικού φαρμάκου, δεσφεριοξαμίνη δεν προσφέρει σημαντικά οφέλη στην αντιμετώπιση της βλάβης του μυοκαρδίου από επαναϊμάτωση, παρά τη γνωστή δράση αυτών των δύο φαρμάκων στο μετριασμό της επίδρασης των ελευθέρων ριζών. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι η ενδοφλέβια οδός χορήγησης ενδεχομένως δεν επιτυγχάνει τις υψηλές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών στους ιστούς, που χρειάζεται να είναι παρούσες αμέσως πριν από την επαναϊμάτωση, προκειμένου να ασκήσουν προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο.

Η έγκαιρη επαναιμάτωση αποτελεί τη βασική προϋπόθεση για τη σωτηρία του ισχαιμούντος μυοκαρδίου, σε περίπτωση οξέως εμφράγματος. Υπάρχουν όμως ενδείξεις, ότι η επαναιμάτωση εκτός από τη σημαντική ωφέλιμη επίδρασή της, έχει και κάποιες επιβλαβείς επιδράσεις, γνωστές με τον όρο «βλάβη από επαναιμάτωση». Η βλάβη από επαναιμάτωση περιλαμβάνει νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων, αρρυθμογένεση, προσωρινή απώλεια συσταλτικότητας (αποπληξία του μυοκαρδίου) και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (που προκαλεί την εμφάνιση του φαινομένου της μη αποκατάστασης της ροής - non reflow).¹⁻⁷

Η βλάβη από επαναιμάτωση αποδίδεται στη μεγάλη συσσώρευση ελεύθερων ριζών του οξυγόνου εντός των κυττάρων, κατά την επανοξυγόνωση του ισχαιμούντος μυοκαρδίου, με τη συμμετοχή ενός περίπλοκου παθογενετικού μηχανισμού, που περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά στάδια και παραμέτρους. Τέτοιες ελεύθερες ρίζες είναι το ανιόν του υπεροξειδίου, η ρίζα υδροξυλίου, το υπεροξείδιο του υδρογόνου και το υπεροξυνιτρώδες.^{3,4} Η χημική αντίδραση παραγωγής της υψηλής κυτταροτοξικότητας ρίζας υδροξυλίου καταλύεται από τα ιόντα σιδήρου (Fe^{+3}) –ιόντα που υπάρχουν σε αρκετή ποσότητα εντός των μυοκαρδιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων– μέσω των αντιδράσεων Fenton.^{2,8,9} Το σιδηροδεσμευτικό φάρμακο δεσφεριοξαμίνη μπορεί να ελαττώσει την παραγωγή αυτής της ελεύθερης ρίζας, περιορίζοντας τη διαθεσιμότητα των ελεύθερων ιόντων σιδήρου. Πολλοί έχουν ερευνήσει την επίδραση της δεσφεριοξαμίνης στη βλάβη από επαναιμάτωση και στο μέγεθος του εμφράγματος, καταλήγοντας σε αντιφατικά αποτελέσματα.¹⁰⁻¹³ Το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) έχει αντιοξειδωτική δράση, προστατεύοντας τα κύτταρα από την επίδραση των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου.¹⁴⁻²⁰ Όμως κάποιες μελέτες έδειξαν ότι παρέχει μόνο μερική προστασία από την επίδραση της ιδιαίτερα τοξικής ρίζας υδροξυλίου.²¹⁻²⁴

Μία πιθανή εξήγηση για τα αντικρουόμενα και συχνά μη ικανοποιητικά αποτελέσματα που έχουν δείξει διάφορες μελέτες αντιμετώπισης της βλάβης από επαναιμάτωση με αντιοξειδωτικές ουσίες, στηρίζεται στην περιπλοκότητα των διεργασιών που προκαλούν τη βλάβη από επαναιμάτωση. Ενέχονται πολλοί διαφορετικοί μηχανισμοί που ενδεχομένως δεν μπορούν να ανασταλούν από ένα μεμονωμένο αντιοξειδωτικό φάρμακο.³ Έτσι, πολλοί ερευνητές προτείνουν τη χορήγηση συνδυασμού αντιοξειδωτικών ουσιών για την επίτευξη συνεργικής δράσης.⁴

Στην παρούσα μελέτη, δοκιμάστηκε συνδυασμέ-

νη θεραπεία με ασκορβικό οξύ και δεσφεριοξαμίνη, σε μία πειραματική διάταξη κλειστού θώρακα σε χοιρίδια, που περιλάμβανε απόφραξη μίας στεφανιαίας αρτηρίας, ακολουθούμενη από επαναιμάτωση, προσομοιάζοντας το κλινικό σενάριο της επαναιμάτωσης σε περίπτωση πρωτογενούς διαδεσμικής στεφανιαίας επέμβασης (PCI). Η μελέτη στηρίχθηκε σε μία βασική υπόθεση, ότι η δεσφεριοξαμίνη είναι πιθανό να δράσει συνεργικά με το αντιοξειδωτικό ασκορβικό οξύ, καθώς ελαττώνει την παραγωγή της τοξικής ελεύθερης ρίζας υδροξυλίου.

Υλικό και μέθοδος

Προετοιμασία των πειραματοζώων

Εικοσι-δύο νεαρά αρσενικά χοιρίδια (βάρους 30-35 κιλών) υποβλήθηκαν σε απόφραξη της περιστεμικής στεφανιαίας αρτηρίας, με την έκπτυξη μπαλονιού αγγειοπλαστικής για 45 λεπτά. Ακολούθησε η φάση της επαναιμάτωσης, διάρκειας 60 λεπτών, που ξεκίνησε με την αποέκπτυξη (ξεφούσκωμα) του μπαλονιού.

Όλα τα πειραματοζώα υποβλήθηκαν σε προαναισθητική αγωγή με αζαπερόνη 4 mg/Kg και μετά από 15 λεπτά κεταμίνη 5 mg/Kg ενδομυϊκώς.

Δύο φλεβοκαθετήρες τοποθετήθηκαν σε φλέβες του πτερυγίου του ωτός για τη χορήγηση υγρών και φαρμάκων.

Η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με ενδοφλέβια πεντοθάλη 7 mg/Kg. Ακολούθως έγινε ενδοτραχειακή διασωλήνωση, έναρξη μηχανικού αερισμού και διατήρηση της αναισθησίας με σεβοφλουράνιο 1% και περιοδική χορήγηση φαιντανύλης και πορσερον. Κατά τη διάρκεια όλης της πειραματικής διαδικασίας εφαρμόστηκε συνεχής παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και του ΗΚΓ.

Ακολούθως, γινόταν χειρουργική αποκάλυψη και των δύο μηριαίων αρτηριών με τοποθέτηση θηκαριού διαμέτρου 6 Fr σε κάθε μία από τις μηριαίες αρτηρίες. Χορηγήθηκε ηπαρίνη 80 units/Kg ενδοφλεβίως και εισαγωγή ενός αγγειογραφικού καθετήρα pig-tail (6 Fr) μέσω του θηκαριού της αριστερής μηριαίας αρτηρίας στην αριστερή κοιλία υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, προκειμένου να υπάρχει πρόσβαση για μετρήσεις της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (LVEDP) και για τη διενέργεια αριστερής κοιλιογραφίας. Το στόμιο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας καθετηριαζόταν μέσω του θηκαριού της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας με έναν οδηγό καθετήρα αγγειοπλαστικής 6 Fr Hockey-Stick, υπό

ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Μέσω του οδηγού καθετήρα γινόταν προώθηση ενός οδηγού σύρματος αγγειοπλαστικής και ενός μπαλονιού αγγειοπλαστικής 2,5 × 20 mm εντός του αυλού της περισπωμένης στεφανιαίας αρτηρίας (LCX).

Πειραματικό πρωτόκολλο

Γινόταν μέτρηση της αρχικής τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (LVEDP) και αριστερή κοιλιογραφία πριν από την έναρξη της ισχαιμίας. Ο τελοδιαστολικός και ο τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, απαραίτητος για τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης (LVEF), υπολογίζονταν με αριστερή κοιλιογραφία δύο επιπέδων με χρήση των προβολών 30° RAO και 60° LAO, ιχνογράφιση των ορίων της κοιλίας και εφαρμογή της μεθόδου μήκους-επιφανείας.

Ακολουθούσε η έκπτωση του μπαλονιού εντός της περισπωμένης αρτηρίας, αμέσως περιφερικά από την έκφυση του πρώτου αμβλέος επιχειλίου κλάδου. Η πλήρης απόφραξη του αγγείου επιβεβαιωνόταν από τη μη δίοδο σκιαγραφικού περιφερικά από τη θέση του μπαλονιού και από την εμφάνιση ανασπασης του διαστήματος ST στο ΗΚΓ. Η διάρκεια της αγγειακής απόφραξης, δηλαδή της ισχαιμίας, ήταν 45 λεπτά. Μετά γινόταν αποέκπτωση του μπαλονιού (που παρέμενε στην ίδια θέση) και έτσι άρχισε η επαναιμάτωση.

Γινόταν τυχαιοποιημένη κατανομή των πειραματοζώνων σε δύο ομάδες, την ομάδα θεραπείας (n=11) και την ομάδα ελέγχου (n=11). Στα ζώα της ομάδας θεραπείας χορηγήθηκε ενδοφλέβια έγχυση 100 mg/Kg ασκορβικού οξέος και 60 mg/Kg δεσφεριόξαμινης, το κάθε φάρμακο διαλυμένο σε 100 ml φυσιολογικού ορού. Η έγχυση άρχισε 5 λεπτά πριν και ολοκληρώθηκε 2 λεπτά μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης. Στα ζώα της ομάδας ελέγχου (n=11) χορηγήθηκε ενδοφλέβια έγχυση 200 ml σκέτου φυσιολογικού ορού.

Καταγραφή των κοιλιακών αρρυθμιών, αξιολόγηση της αιματικής ροής στην αρτηρία κατά την επαναιμάτωση, της LVEDP και της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 60 λεπτών της επαναιμάτωσης γινόταν ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή των κοιλιακών αρρυθμιών. Η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής (VF) εντός της πρώτης ώρας της επαναιμάτωσης θεωρήθηκε ως ένα από τα καταληκτικά σημεία της μελέτης και δεν εφαρμοζόταν ανάνηψη. Τα επεισόδια εμμένουσας κοιλιακής ταχυ-

καρδίας, οριζόμενης ως κοιλιακής ταχυκαρδίας διάρκειας άνω των 30 δευτερολέπτων, ή κοιλιακής ταχυκαρδίας που προκαλεί αιμοδυναμική κατάρρευση, καταχωρήθηκαν ως κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, στην ίδια κατηγορία με την κοιλιακή μαρμαρυγή. Επίσης σημειώθηκε για κάθε πειραματοζώο ο συνολικός αριθμός επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (NSVT) και ιδιοκοιλιακού ρυθμού, που παρουσιάστηκαν εντός του παραπάνω χρονικού διαστήματος.

Εξήντα λεπτά μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης γινόταν μία μέτρηση της LVEDP μέσω του καθετήρα pig-tail. Ακολούθως γινόταν στεφανιογραφία μέσω του οδηγού καθετήρα και βαθμολόγηση της ροής στο τμήμα της LCX που υποβλήθηκε σε επαναιμάτωση σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά TIMI. (βαθμός 0: μηδενική ροή / βαθμός 1: κάποια διείσδυση του σκιαγραφικού περιφερικά από το σημείο της προηγούμενης αγγειακής απόφραξης, χωρίς να φθάνει στο άπω αγγειακό δίκτυο/βαθμός 2: σκιαγράφιση ολόκληρου του αγγείου, αλλά με βραδεία ροή/βαθμός 3: φυσιολογική ροή).^{25,26} Επίσης πραγματοποιήσαμε κοιλιογραφία μέσω του καθετήρα pig tail για τον υπολογισμό του LVEF, μία ώρα μετά την επαναιμάτωση, με την ίδια μέθοδο που αναφέρθηκε προηγουμένως. Όλα τα δεδομένα αποθηκεύονταν καταλλήλως (ταινίες καταγραφής ΗΚΓ και καταγραφής πίεσης για τον αριθμό των κοιλιακών αρρυθμιών και την LVEDP αντίστοιχα, αποθήκευση σε μορφή DICOM ψηφιακών αγγειογραφιών για τον καθορισμό της ροής κατά TIMI και κοιλιογραφιών για τον υπολογισμό του LVEF). Η αξιολόγηση των δεδομένων γινόταν σε δεύτερο χρόνο από παρατηρητή που δεν γνώριζε σε ποια ομάδα ανήκε το κάθε πειραματοζώο, ως προς το χορηγούμενο θεραπευτικό σχήμα.

Προσδιορισμός της μυοκαρδιακής περιοχής σε κίνδυνο και του ποσοστού του εμφράκτου (νεκρωτικού μυοκαρδίου) (Εικόνα 1)

Μετά από 3,5 ώρες από την έναρξη της επαναιμάτωσης έγινε επανέκπτωση του μπαλονιού αγγειοπλαστικής (που είχε παραμείνει στην ίδια θέση κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης), με αποτέλεσμα την εκ νέου απόφραξη του αγγείου, στην ίδια θέση που είχε αποφραχθεί για την πρόκληση της ισχαιμίας. Ακολούθως πραγματοποιήθηκε έγχυση 2 ml/Kg διαλύματος 2% κυανού του Evans μέσω του καθετήρα pig tail μέσα στην πάλλουσα αριστερή κοιλία. Με αυτό τον τρόπο επισημάνθηκε η ισχαιμική περιοχή σε κίνδυνο (η συνολική περιοχή του μυοκαρδίου που υποβλή-



Εικόνα 1. Α. Η χαρακτηριστική εμφάνιση της καρδιάς του πειραματοζώου μετά την έγχυση διαλύματος κυανού του Evans 2%, πριν από την αφαίρεση της καρδιάς. Η περιοχή που δεν χρωματίστηκε από το διάλυμα κυανού του Evans αντιπροσωπεύει την περιοχή σε κίνδυνο (R). **Β.** Τομή της αριστερής κοιλίας (πάχους 0,5 cm). Το μυοκάρδιο απεικονίζεται κυανό, εκτός από την περιοχή σε κίνδυνο (R), η οποία δεν έχει χρωματισθεί από το κυανό διάλυμα. **Γ.** Η ίδια τομή της φωτογραφίας (B) μετά την εμβάπτισή της στο διάλυμα TTC. Η περιοχή που το περιγράμματά της έχει τονισθεί με ινδική μελάνη αντιπροσωπεύει την περιοχή σε κίνδυνο (R). Εντός αυτής της περιοχής (R), διακρίνονται δύο επιμέρους περιοχές. Μία περιοχή με πιο ωχρό χρώμα που αντιπροσωπεύει το νεκρωτικό μυοκάρδιο (N) και μία περιοχή με ζωηρό κεραμέρυθρο χρώμα που αντιπροσωπεύει το βιώσιμο μυοκάρδιο (V).

θηκε σε ισχαιμία και επαναιμάτωση). Το πειραματόζωο θανατωνόταν 3 λεπτά αργότερα με ταχεία έγχυση διαλύματος χλωριούχου καλίου μέσα στην αριστερή κοιλία, μέσω του καθετήρα pig tail.

Στη συνέχεια προβαίναμε σε αφαίρεση της καρδιάς από το πειραματόζωο, απόρριψη των κόλπων και της δεξιάς κοιλίας και τομή της αριστερής κοιλίας από τη βάση προς την κορυφή, σε παράλληλες εγκάρσιες τομές πάχους 0,5 cm. Σε κάθε εγκάρσια τομή η περιοχή σε κίνδυνο αναγνωρίστηκε, ως η περιοχή που δεν χρωματίστηκε από το κυανό του Evans. Το όριο μεταξύ της περιοχής σε κίνδυνο και του υπολοίπου μυοκαρδίου (το οποίο ήταν χρωματισμένο από το κυανό του Evans) στην επιφάνεια της κάθε τομής επισημάνθηκε με ινδική μελάνη, ώστε να διακρίνεται ευχερώς μετά τον ενοφθαλμισμό στο διάλυμα TTC (triphenyltetrazolium chloride). Οι τομές της αριστερής κοιλίας εμβάπτιστηκαν σε διάλυμα 1% TTC για 30 λεπτά στους 37° C σε σκοτεινό δωμάτιο. Όταν οι τομές ανακτήθηκαν από το διάλυμα, στην επιφάνεια της κάθε τομής μέσα στην περιοχή σε κίνδυνο (περιοχή μη κερωσμένη από το κυανό του Evans), αναγνωρίστηκαν δύο επιμέρους περιοχές. Η περιοχή που χρωματίστηκε από το TTC, με χαρακτηριστικό κεραμέρυθρο χρώμα, αντιπροσώπευε το βιώσιμο μυοκάρδιο της ισχαιμικής περιοχής, ενώ η περιοχή που δεν χρωματίστηκε από το TTC αντιπροσώπευε το νεκρωτικό μυοκάρδιο (έμφρακτο).^{27,28} Οι μυοκαρδιακές τομές φωτογραφήθηκαν με μία ψηφιακή φωτογραφική μηχανή. Το εμβαδό της επιφάνειας της περιοχής σε κίνδυνο, της νεκρωτικής περιοχής και της συνολικής επιφάνειας της κά-

θε τομής μετρήθηκε στις ψηφιακές φωτογραφίες με τη χρήση προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή (UTSHCA - Image Tool). Πολλαπλασιάζοντας αυτές τις επιμέρους επιφάνειες (εμβαδά) επί το πάχος της κάθε τομής (0,5 cm), προέκυψε για κάθε μία από τις τομές της αριστερής κοιλίας ο όγκος της περιοχής σε κίνδυνο, της νεκρωτικής περιοχής καθώς επίσης και ο συνολικός όγκος της κάθε τομής. Με άθροιση αυτών των επιμέρους όγκων που υπολογίστηκαν σε κάθε μία από τις τομές της αριστερής κοιλίας, υπολογίστηκε ο συνολικός όγκος της περιοχής σε κίνδυνο (R), του εμφράκτου, δηλαδή της περιοχής νέκρωσης (I) σε ολόκληρη την αριστερή κοιλία, καθώς επίσης και ο συνολικός όγκος του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (LV). Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι λόγοι I/R και R/LV. Ο λόγος R/LV αντιπροσωπεύει το ποσοστό του όγκου του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας που καταλαμβάνει η περιοχή σε κίνδυνο, ενώ ο λόγος I/R το ποσοστό του όγκου της περιοχής σε κίνδυνο που καταλαμβάνει η νεκρωτική περιοχή.

Αποτελέσματα

Κοιλιακές αρρυθμίες κατά την επαναιμάτωση

Από τα 11 πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου, 2 παρουσίασαν κοιλιακή μαρμαρυγή εντός της πρώτης ώρας της επαναιμάτωσης. Στην ομάδα θεραπείας (n=11), 1 πειραματόζωο εμφάνισε κοιλιακή μαρμαρυγή (p=0,53) (Πίνακας 1).

Οι υπόλοιπες μεταβλητές εξετάστηκαν μόνο για τα ζώα που δεν εμφάνισαν κοιλιακή μαρμαρυγή (9

Πίνακας 1. Λεπτομερής παρουσίαση των παραμέτρων που μετρήθηκαν στη μελέτη.

#	Group	VF	I/R %	NSVT /IVT	EF %	Baseline LVEDP	LVEDP	LVEDP change	%LVEDP change	TIMI Flow	R/LV %
1	C	No	31,2	65	38	7	12	5	71,4	3	22,4
2	C	No	34,3	37	55	5	8	3	60	3	15,6
3	C	Yes				7					
4	C	No	40,5	19	39	7	14	7	100	3	19,7
5	C	No	36,2	0	40	7	15	8	114,3	0	20,4
6	C	Yes				6					
7	C	No	19,4	13	46	7	10	3	42,9	2	21,2
8	C	No	41,4	32	53	6	8	2	33,3	2	17,7
9	C	No	38	5	48	5	11	6	120	2	17,5
10	C	No	26,9	15	52	7	7	0	0	3	19,5
11	C	No	28	13	45	7	14	7	100	2	21
12	A	No	37,2	32	44	4	8	4	100	3	17,4
13	A	No	27,9	5	46	8	12	4	50	2	18,9
14	A	No	25,1	15	52	8	17	9	112,5	1	20,3
15	A	No	23,4	13	48	6	9	3	50	3	22
16	A	No	18,3	3	47	6	6	0	0	2	19,4
17	A	No	22,8	11	50	5	7	2	40	3	19,1
18	A	No	19,8	0	56	7	7	0	0	3	15,8
19	A	No	34	0	48	5	8	3	60	3	20,1
20	A	No	36,1	23	41	6	7	1	16,6	3	17,6
21	A	No	34,7	12	43	6	12	6	100	2	19,6
22	A	Yes				5					

C: ομάδα ελέγχου, A: ομάδα θεραπείας, VF: κοιλιακή μαρμαρυγή, NSVT: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, IVT: ιδιοκοιλιακός ρυθμός, EF: κλάσμα εξώθησης, R/LV: ποσοστό % του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας που αποτελεί η περιοχή σε κίνδυνο, I/R: ποσοστό % του μυοκαρδίου της περιοχής σε κίνδυνο που καταλαμβάνει η νεκρωτική περιοχή.

Η στήλη NSVT / IVT αναφέρεται στον αριθμό των ριπών μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και ιδιοκοιλιακού ρυθμού που καταγράφηκαν εντός της πρώτης ώρας της επαναϊμάτωσης. TIMI Flow: βαθμολόγηση ροής στη στεφανιαία αρτηρία μία ώρα μετά την έναρξη της επαναϊμάτωσης, με την ταξινόμηση κατά TIMI Baseline LVEDP: η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας πριν από την έναρξη της ισοαιμίας. (σε mmHg).

LVEDP: η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας μία ώρα μετά από την έναρξη της επαναϊμάτωσης (σε mmHg), LVEDP change: μεταβολή της τελοδιαστολικής πίεσης (σε mmHg), %LVEDP change: ποσοστιαία μεταβολή της τελοδιαστολικής πίεσης (%).

ζώα της ομάδας ελέγχου και 10 της ομάδας θεραπείας). Ο αριθμός των επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και ιδιοκοιλιακού ρυθμού στη διάρκεια της πρώτης ώρας της επαναϊμάτωσης ήταν $24,22 \pm 7,08$ στην ομάδα ελέγχου (n=9) και $11,40 \pm 3,24$ στην ομάδα θεραπείας (n=10) (p=0,13) (Πίνακας 1).

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)

Μία ώρα μετά την έναρξη της επαναϊμάτωσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του LVEF και στις δύο ομάδες πειραματοζώων σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές (από $58,0 \pm 3,5\%$ σε $46,2 \pm 2,1\%$, p < 0,01 στην ομάδα ελέγχου και από $58,9 \pm 8,7\%$ σε $47,5 \pm 1,4\%$, p < 0,01 στην ομάδα θεραπείας) (Εικόνα 2). Το LVEF μειώθηκε κατά $11,6 \pm 2,3\%$ στην ομάδα θεραπείας και κατά $12,0 \pm 2,3\%$ στην ομάδα ελέγχου. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν σημαντική τόσο στην τιμή του LVEF μία ώρα μετά την επαναϊμάτωση, όσο και στη μεταβολή του

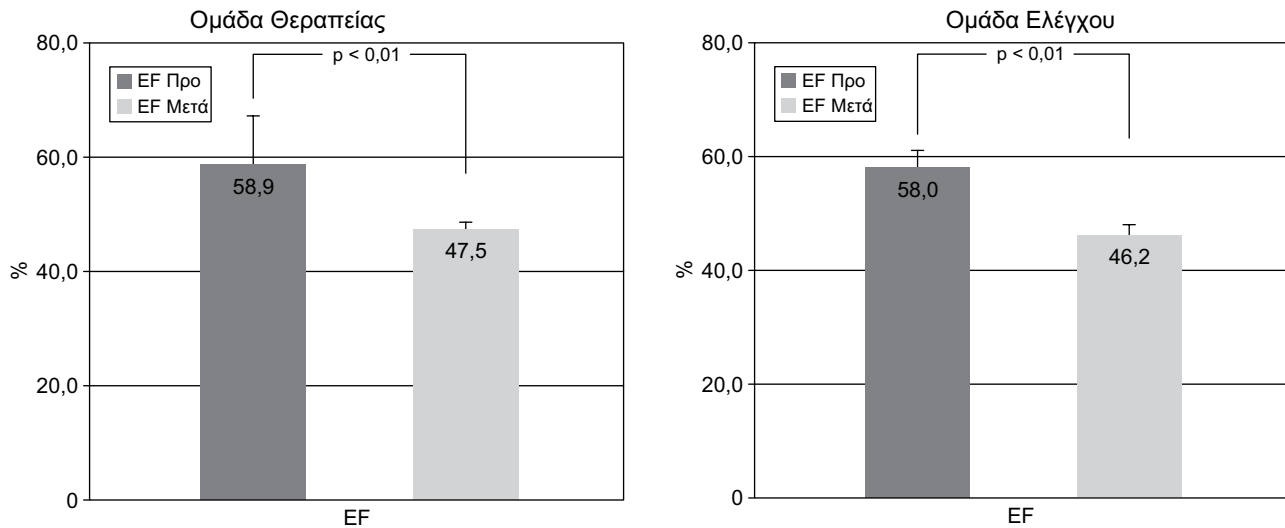
από το αρχικό LVEF (p= 0,61 για το LVEF και p = 0,91 για τη μεταβολή του) (Εικόνα 3).

Η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (LVEDP)

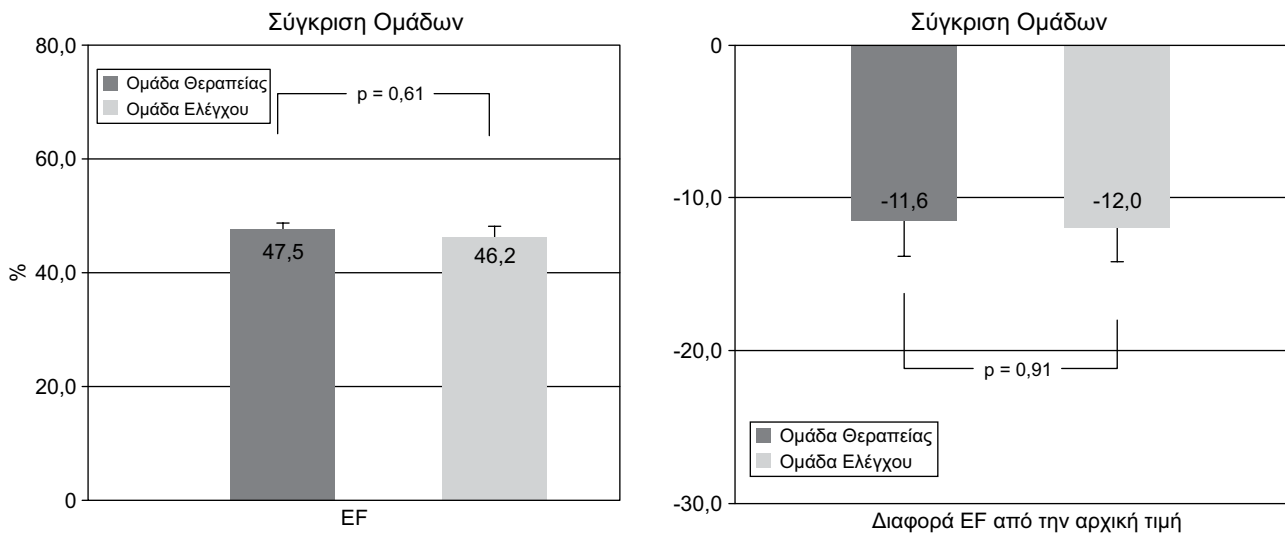
Παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες στατιστικά σημαντική αύξηση στην LVEDP μία ώρα μετά την έναρξη της επαναϊμάτωσης σε σύγκριση με την αρχική τιμή. (p<0,01) (Εικόνα 4). Δεν διαπιστώθηκε όμως σημαντική διαφορά στη μεταβολή της LVEDP μεταξύ των δύο ομάδων [$+4,6 \pm 0,9$ mmHg στην ομάδα ελέγχου (n=9) και $+3,2 \pm 0,9$ mmHg στην ομάδα θεραπείας (n=10)] (p=0,30). Η ποσοστιαία μεταβολή της LVEDP ήταν $+ 71,3 \pm 13,6\%$ στην ομάδα ελέγχου και $+ 52,9 \pm 13,0\%$ στην ομάδα θεραπείας (p=0,34) (Εικόνα 5).

Βαθμολόγηση της ροής κατά TIMI στην επαναϊματωθείσα στεφανιαία αρτηρία

Από τα 9 ζώα της ομάδας ελέγχου που επιβίωσαν



Εικόνα 2. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας μία ώρα μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης, σε σύγκριση με την αρχική του τιμή (πριν από την ισχαιμία) και στις δύο ομάδες πειραματοζώων ($p < 0,01$). EF pre: αρχική τιμή κλάσματος εξώθησης, EF post: το κλάσμα εξώθησης μετά από μία ώρα επαναιμάτωσης.



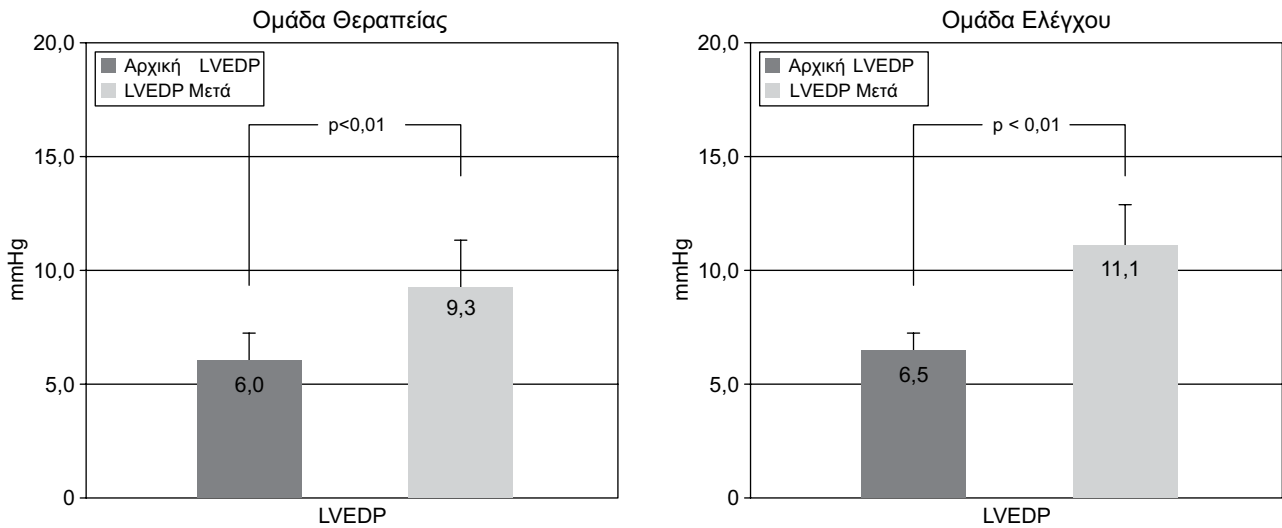
Εικόνα 3. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο κλάσμα εξώθησης μία ώρα μετά από την έναρξη της επαναιμάτωσης, μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,61$). Επίσης δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ως προς τη μεταβολή (μείωση) του κλάσματος εξώθησης μία ώρα μετά από την επαναιμάτωση, σε σχέση με την αρχική τιμή ($p=0,91$). EF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

μία ώρα μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης, τα 4 (44,4%) είχαν ροή TIMI 3. Στην ομάδα θεραπείας ($n=10$), 6 ζώα (60%) είχαν ροή TIMI 3 μία ώρα μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης. Η διαφορά δεν ήταν σημαντική ($p=0,50$).

Η έκταση της νεκρωτικής μυοκαρδιακής περιοχής (I/R)

Η έκταση της νεκρωτικής μυοκαρδιακής περιοχής

(έμφρακτο), ως ποσοστό της περιοχής σε κίνδυνο (I/R) 3½ ώρες μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης ήταν στην ομάδα ελέγχου $32,9 \pm 2,4\%$ ($n=9$) και στην ομάδα θεραπείας $27,9 \pm 2,2\%$ ($n=10$) ($p=0,15$) (Εικόνα 6). Η περιοχή μυοκαρδίου σε κίνδυνο, ως ποσοστό του συνολικού όγκου του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (R/LV) ήταν στην ομάδα ελέγχου $19,4 \pm 0,7\%$ και στην ομάδα θεραπείας $19,0 \pm 0,6\%$ ($p=0,64$) (Εικόνα 7).



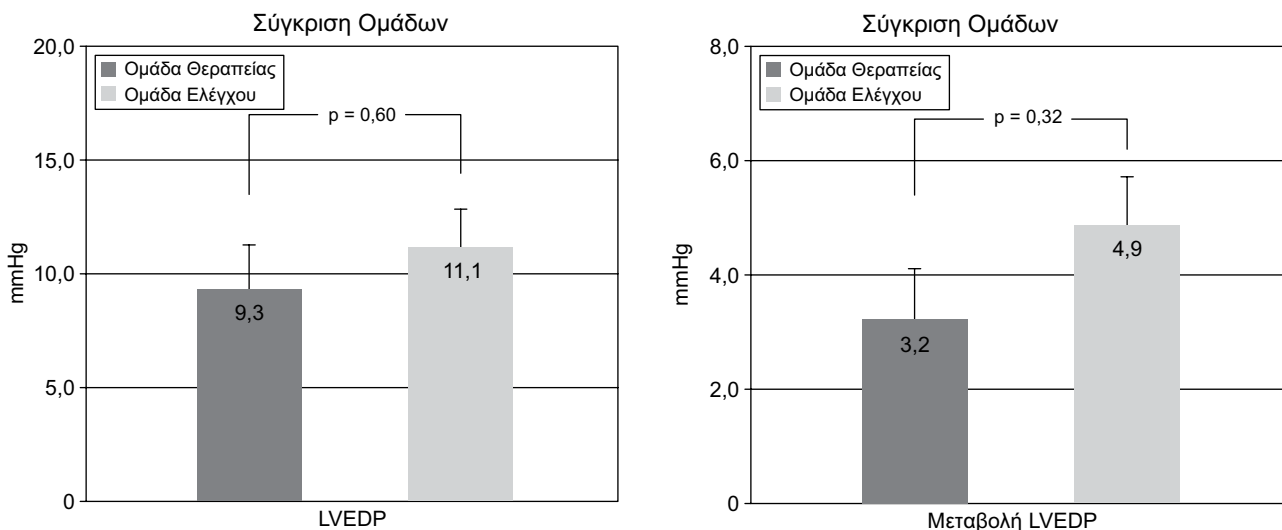
Εικόνα 4. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (LVEDP) και στις δύο ομάδες, μία ώρα μετά την έναρξη της επαναιμάτωσης, σε σχέση με την αρχική της τιμή, πριν από την ισχαιμία.

Συζήτηση

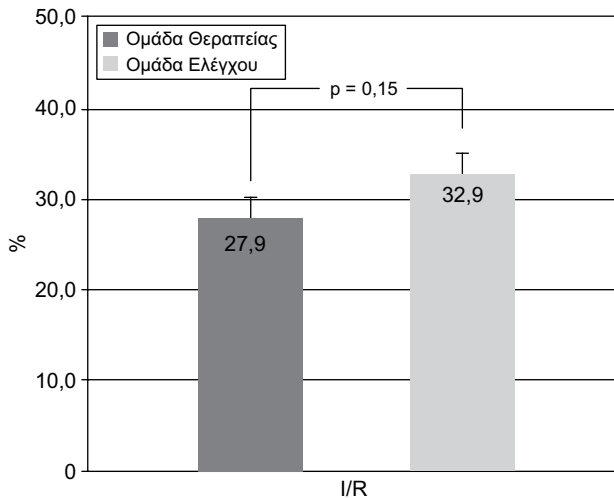
Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας θεραπείας και της ομάδας ελέγχου, σε ότι αφορά το μέγεθος της νεκρωτικής μυοκαρδιακής περιοχής (ως ποσοστό της περιοχής σε κίνδυνο). Επομένως, η συνδυασμένη ενδοφλέβια έγχυση δεσφεριόξαμίνης και ασκορβικού οξέος, πριν από την έναρξη και στα πρώτα λεπτά της επαναιμάτωσης, δεν ελάττωσε το μέγεθος της νεκρωτικής περιοχής. Επίσης, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στον αριθμό των πειραματοζώων με ροή ΤΙ-

ΜΙ 3 στο επαναιματοθέν αγγείο. Συνεπώς, η συνδυασμένη θεραπεία δεν συνέβαλε σημαντικά στη βελτίωση της αιματικής ροής στην αρτηρία. Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος από τη θεραπεία, σε ότι αφορά το κλάσμα εξώθησης, την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας και τον αριθμό των επεισοδίων κοιλιακών αρρυθμιών.

Η επιστημονική αντίληψη για την αιτιοπαθογενετική συμμετοχή των ελευθέρων ριζών στην πρόκληση της βλάβης από επαναιμάτωση, δηλαδή κατά την προσφορά οξυγόνου στον ισχαιμικό ιστό, στηρίζεται σε μεγάλο όγκο πειραματικών δεδομένων.^{4,5,29}



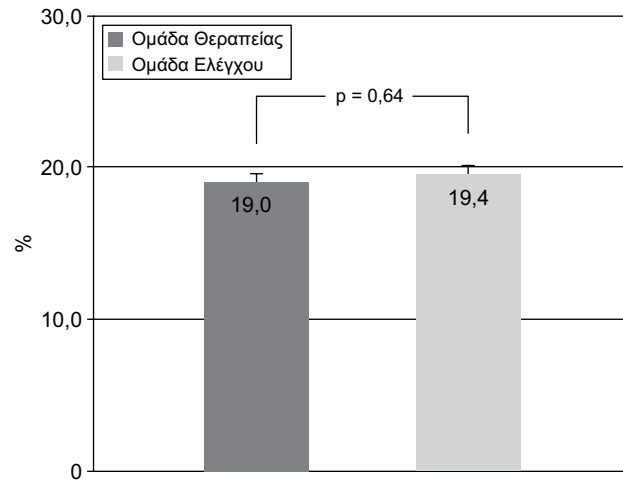
Εικόνα 5. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, τόσο ως προς την τιμή της LVEDP που μετρήθηκε μία ώρα μετά την επαναιμάτωση, όσο και ως προς τη μεταβολή της από την αρχική τιμή. LVEDP: τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας.



Εικόνα 6. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ως προς την έκταση της νεκρωτικής περιοχής του μυοκαρδίου, που εκφράστηκε ως ποσοστό της μυοκαρδιακής περιοχής σε κίνδυνο, μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,15$). I/R: νεκρωτική περιοχή / περιοχή σε κίνδυνο.

Η ισχαιμία προκαλεί βλάβη στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς άμυνας των ιστών. Η ικανότητα των ιστών να αντιμετωπίσουν την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών του οξυγόνου, που συμβαίνει κατά την επαναιμάτωση, ελαττώνεται από την επίδραση της προηγούμενης ισχαιμικής βλάβης.²

Είναι γεγονός, ότι η εκ νέου παροχή οξυγόνου στους ιστούς, που συμβαίνει κατά την επαναιμάτωση, προκαλεί την αθρόα παραγωγή ελευθέρων ριζών. Αυτό προέκυψε τόσο από πειραματικές μελέτες σε ζώα, όσο και από μελέτες σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, που υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση ή διαδεσμική αγγειοπλαστική.^{4,30} Σε πειραματικές μελέτες ισχαιμίας και επαναιμάτωσης έχει γίνει άμεση ανίχνευση ελευθέρων ριζών με την τεχνική της ESR φασματοσκοπίας (Electron Spin Resonance Spectroscopy).^{3,31} Μελέτες in vitro έχουν δείξει, ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στα κύτταρα του μυοκαρδίου.^{3,16} Συγκεκριμένα, οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες των κυτταρικών μεμβρανών, προκαλώντας υπεροξείδωση των λιπιδίων και οξείδωση των θειολικών ομάδων των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τη βλάβη στη δομή και τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης.⁴ Ένας άλλος μηχανισμός πρόκλησης βλάβης από τις ελεύθερες ρίζες είναι ο εξής: οι ελεύθερες ρίζες διεγείρουν την απελευθέρωση από το ενδοθήλιο του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, που προκαλεί προσέλκυση ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων στην περιοχή



Εικόνα 7. Η αναλογία της μυοκαρδιακής περιοχής σε κίνδυνο (R) στο συνολικό όγκο του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (LV) δεν εμφάνισε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0,64$).

της επαναιμάτωσης. Τα ουδετερόφιλα συμμετέχουν στην πρόκληση της ιστικής βλάβης, αλλά και στην περαιτέρω παραγωγή οξειδωτικών ελευθέρων ριζών.⁷ Αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η διμουτάση του υπεροξειδίου, η βουκιλαμίνη, η N-ακετυλοκυστεΐνη, η αλλοπουρινόλη, η βιταμίνη E και ο συνδυασμός ασκορβικού οξέος με γλουταθειόνη έχουν επιτύχει περιορισμό της βλάβης από επαναιμάτωση σε πειραματικές μελέτες.^{1,7} Υπάρχουν όμως και μελέτες, πειραματικές και κλινικές, που έδειξαν αποτυχία των αντιοξειδωτικών ουσιών στην προστασία από τη βλάβη από επαναιμάτωση.^{13,18,19} Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν στην υπόθεση, ότι σε πολλές περιπτώσεις ένα μεμονωμένο αντιοξειδωτικό φάρμακο μπορεί να μην αρκεί για την επίτευξη ισχυρής θεραπευτικής επίδρασης. Έτσι, κάποιοι ερευνητές χρησιμοποίησαν συνδυασμούς φαρμάκων, στην προσπάθεια να αναστείλουν ταυτόχρονα διαφορετικά στάδια της παθογενετικής διεργασίας.^{4,6,17,20} Διάφοροι συνδυασμοί αντιοξειδωτικών ουσιών έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε πειραματικές μελέτες μυοκαρδιακής βλάβης από επαναιμάτωση.^{15,17,20,32,3}

Ο συνδυασμός του ασκορβικού οξέος και της δεσφεριξαμίνης θεωρητικά αναμενόταν να έχει συνεργική δράση, επειδή και τα δύο φάρμακα ελαττώνουν την επίδραση των ελευθέρων ριζών, με διαφορετικό τρόπο δράσης. Το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) αποτελεί ισχυρό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό παράγοντα, επειδή εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου.¹⁴⁻²⁰ Η δεσφεριξαμίνη ελαττώνει την οξειδωτική βλάβη με τη μείωση της διαθεσιμότη-

τας του Fe⁺. Έτσι, περιορίζει την παραγωγή της ρίζας υδροξυλίου κατά την επαναιμάτωση, μέσω των σιδηροκαταλυόμενων αντιδράσεων Fenton.^{2,8-11}

Στην παρούσα μελέτη, όμως, ο συνδυασμός αυτός δεν έδειξε σημαντική επίδραση στο μέγεθος του εμφράκτου, στην αρρυθμιογένεση και στην αιματική ροή στην επαναιματωθείσα στεφανιαία αρτηρία. Μία πιθανή εξήγηση αυτού του αρνητικού αποτελέσματος σχετίζεται με την οδό και το χρόνο χορήγησης. Η ενδοφλέβια οδός χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, επειδή είναι μία ευχερής οδός χορήγησης φαρμάκων που εφαρμόζεται και στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον, η επιλογή του πειραματικού πρωτοκόλλου έγινε με σκοπό να προσομοιάζει σε κάποιο βαθμό το κλινικό σενάριο του οξέος εμφράγματος και της επαναιμάτωσης με διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI). Από προηγούμενες πειραματικές μελέτες έχει προκύψει, ότι για να επιτευχθεί μία σημαντική θεραπευτική επίδραση στη βλάβη από επαναιμάτωση, απαιτείται η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων ενός κατάλληλου φαρμάκου (ή συνδυασμού φαρμάκων) στην περιοχή του επαναιματωμένου ιστού πολύ νωρίς, από την αρχή της επαναιμάτωσης.^{4,5} Πραγματικά, στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκε δόση των δύο φαρμάκων που υπερέβαινε τη συνήθη θεραπευτική τους δόση και η έγχυσή τους άρχισε πριν από την επαναιμάτωση, με αποτέλεσμα τα δύο φάρμακα να είναι παρόντα στην κυκλοφορία, ώστε να εισχωρήσουν στο μυοκάρδιο άμεσα κατά την έναρξη της επαναιμάτωσης. Είναι όμως πιθανό, ότι η ενδοφλέβια χορήγηση δεν επιτυγχάνει τις υψηλές ιστικές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών φαρμάκων στο μυοκάρδιο στην αρχή της επαναιμάτωσης, οι οποίες ενδεχομένως απαιτούνται για την επίτευξη σημαντικής θεραπευτικής δράσης.³⁴

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας που μπορεί να ερμηνεύσει την αποτυχία της αντιοξειδωτικής θεραπείας σε αυτή τη μελέτη, σχετίζεται με την ίδια τη δράση των φαρμάκων. Τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα για την επίδραση του ασκορβικού οξέος στη βλάβη από επαναιμάτωση είναι αντιφατικά. Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι περιορίζει τη βλάβη, ενώ σε άλλες δεν διαπιστώθηκε όφελος.^{17,19,35-37} Επίσης, αντιφατικά αποτελέσματα έχουν προκύψει και από τη μελέτη της επίδρασης της δεσφεροξαμίνης στη βλάβη από επαναιμάτωση του μυοκαρδίου.^{12,13} Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα, ότι η επίδραση των αντιοξειδωτικών φαρμάκων στη βλάβη από επαναιμάτωση επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τις συγκεκριμένες συνθήκες του πειράματος και από το συγκεκρι-

μένο συνδυασμό φαρμάκων που χρησιμοποιείται. Παράγοντες όπως η δόση, η οδός και ο χρόνος χορήγησης, το είδος του πειραματοζώου και η διάρκεια της περιόδου της ισχαιμίας που προηγείται της επαναιμάτωσης, επηρεάζουν καθοριστικά τα αποτελέσματα. Επιπλέον η επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού των αντιοξειδωτικών ουσιών, ώστε να έχουν μεταξύ τους συνεργική δράση και όχι κάποια αρνητική αλληλεπίδραση, είναι ιδιαίτερα σημαντική. Σε προηγούμενη μελέτη είχε επιλεγεί τριπλός συνδυασμός αντιοξειδωτικών ουσιών, ασκορβικό οξύ, N-ακετυλοκυστεΐνη και δεσφεροξαμίνη. Ο συγκεκριμένος τριπλός συνδυασμός δεν προσέφερε σημαντική προστασία από τη βλάβη από επαναιμάτωση.³⁸

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν βλάβη, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να ενεργοποιούν και κάποιες προστατευτικές κυτταρικές λειτουργίες. Ένα παράδειγμα προστατευτικής λειτουργίας αποτελεί η ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου (preconditioning)³⁹ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενεργοποίηση της παραγωγής του παράγοντα TNFα σε χαμηλές συγκεντρώσεις προσφέρει καρδιοπροστασία και ότι οι ελεύθερες ρίζες επάγουν την καρδιοπροστασία μέσω του TNFα.⁴⁰ Η παραγωγή ελευθέρων ριζών στους ιστούς αποτελεί σήμα για διάφορες μεταβολικές οδούς.^{41,42} Τα κύτταρα διατηρούν μία λεπτή ισορροπία μεταξύ αυτών των προστατευτικών οξειδωτικών σημάτων και των βλαπτικών επιδράσεων της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών.² Είναι πιθανό ότι κάποιοι συνδυασμοί αντιοξειδωτικών φαρμάκων διαταράσσουν αυτή την ισορροπία και ελαττώνουν παράλληλα όχι μόνο τις επιβλαβείς επιδράσεις των ελευθέρων ριζών αλλά και κάποιες προστατευτικές δράσεις τους.

Περιορισμοί

Ένας περιορισμός αυτής της μελέτης είναι, ότι η χορήγηση του δοκιμαζόμενου συνδυασμού φαρμάκων έγινε μόνο ενδοφλεβίως και δεν δοκιμάστηκε κάποια άλλη οδός χορήγησης (π.χ. ενδοστεφανιαία χορήγηση, ή παλίνδρομη χορήγηση μέσω μίας καρδιακής φλέβας). Βέβαια, μια τέτοια οδός χορήγησης χρησιμοποιείται σπανίως στην πράξη και πιθανώς θα καθιστούσε δυσχερέστερη τη θεωρητική προέκταση των συμπερασμάτων της μελέτης στο σύνηθες κλινικό σενάριο του οξέος εμφράγματος.

Ένας δεύτερος περιορισμός της μελέτης είναι ότι δεν υπήρξε εκτίμηση της απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Είναι ενδεχόμενο, κάποιος αριθμός μυοκαρδιακών κυττάρων που δεν είχαν υποστεί

ακόμη νέκρωση κατά τη χρονική στιγμή της εκτίμησης της έκτασης της νεκρωτικής μυοκαρδιακής περιοχής, να είχαν υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη με αποτέλεσμα την προγραμματισμένη νέκρωσή τους (απόπτωση) στο εγγύς μέλλον. Σύμφωνα με κάποιες πειραματικές μελέτες, η βλάβη από επαναιμάτωση μπορεί να προκαλέσει κυτταρική απόπτωση, πιθανά σαν συνέπεια οξειδωτικών διεργασιών.⁴³⁻⁴⁵ Συνεπώς η μέτρηση της απόπτωσης θα μπορούσε μελλοντικά να προσφέρει πρόσθετα στοιχεία για την επίδραση διαφόρων φαρμάκων στη βλάβη από επαναιμάτωση.

Συμπέρασμα

Η συνδυασμένη ενδοφλέβια χορήγηση ασκορβικού οξέος και δεσφεροξαμίνης δεν προσφέρει αποτελεσματική προστασία από τη βλάβη από επαναιμάτωση. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από πειραματικές και κλινικές μελέτες, προκειμένου να διευκρινισθεί εναργέστερα η παθοφυσιολογία της βλάβης από επαναιμάτωση και να ανακαλυφθεί μία αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση.

Βιβλιογραφία

- Moukarbel GV, Ayoub CM, Abchee AB. Pharmacological therapy for myocardial reperfusion injury. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4: 147-153.
- Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res.* 2004; 61: 461-470.
- Maxwell SR, Lip GY. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol.* 1997; 58: 95-117.
- Wang QD, Pernow J, Sjöquist PO, Rydén L. Pharmacological possibilities for protection against myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2002; 55: 25-37.
- Ryden L, Sjöquist PQ, Wang QD. Pharmacological tools for the limitation of myocardial reperfusion injury. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3: C28-C35.
- Hearse DJ. Ischaemia, reperfusion and cardioprotection: successes and failures in the journey from molecule to man. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3: C11-C21.
- Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol.* 2005; 100: 179-190.
- Hiraishi H, Terano A, Razandi M, et al. Reactive oxygen metabolite-induced toxicity to cultured bovine endothelial cells: status of cellular iron in mediating injury. *J Cell Physiol.* 1994; 160: 132-134.
- Mao GD, Thomas PD, Lopaschuk GD, Poznansky MJ. Superoxide dismutase (SOD)-catalase conjugates. Role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity. *J Biol Chem.* 1993; 268: 416-420.
- Chopra K, Singh M, Kaul N, Andrabi KI, Ganguly NK. Decrease of myocardial infarct size with desferrioxamine: possible role of oxygen free radicals in its ameliorative effect. *Mol Cell Biochem.* 1992; 113: 71-76.
- Lesnefsky EJ, Repine JE, Horwitz LD. Deferoxamine pretreatment reduces canine infarct size and oxidative injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 253: 1103-1109.
- Watanabe BI, Limm W, Suchiro A, Suchiro G, Premaratne S, McNamara JJ. Failure of deferoxamine to reduce myocardial infarct size in a primate model of ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res.* 1993; 55: 537-542.
- Reddy BR, Wynne J, Kloner RA, Przyklen K. Pretreatment with the iron chelator desferrioxamine fails to provide sustained protection against myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1991; 25: 711-718.
- Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiaodong F. The protective effects of high-dose ascorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 42: 276-278.
- Klein HH, Pich S, Lindert S, Nebendahl K, Niedmann P, Kreuzer H. Combined treatment with vitamins E and C in experimental myocardial infarction in pigs. *Am Heart J.* 1989; 118: 667-673.
- Rinne T, Mutschler E, Wimmer-Greinecker G, Moritz A, Olbrich HG. Vitamins C and E protect isolated cardiomyocytes against oxidative damage. *Int J Cardiol.* 2000; 75: 275-281.
- Mickle DA, Li RK, Weisel RD, et al. Myocardial salvage with trolox and ascorbic acid for an acute evolving infarction. *Ann Thorac Surg.* 1989; 47: 553-557.
- Bellows SD, Hale SL, Simkhovich BZ, Kay GL, Kloner RA. Do antioxidant vitamins reduce infarct size following acute myocardial ischemia/reperfusion? *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995; 9: 117-123.
- Westhuyzen J, Cochrane AD, Tesar PJ, et al. Effect of preoperative supplementation with alpha-tocopherol and ascorbic acid on myocardial injury in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113: 942-948.
- Gao F, Yao CL, Gao E, et al. Enhancement of glutathione cardioprotection by ascorbic acid in myocardial reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301: 543-550.
- Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, et al. Iron-mediated radical reactions upon reperfusion contribute to myocardial "stunning". *Am J Physiol.* 1990; 259 (6 Pt 2): H1901-1911.
- Ferreira R, Burgos M, Miley J, et al. Effect of supplementing cardioplegic solution with deferoxamine on reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 100: 708-714.
- Williams RE, Zweier JL, Flaherty JT. Treatment with deferoxamine during ischemia improves functional and metabolic recovery and reduces reperfusion-induced oxygen radical generation in rabbit hearts. *Circulation.* 1991; 83: 1006-1014.
- Karwatowska-Prokopczuk E, Czarnowska E, Beresewicz A. Iron availability and free radical induced injury in the isolated ischaemic/reperfused rat heart. *Cardiovasc Res.* 1992; 26: 58-66.
- The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985; 312: 932-936.
- Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase 1: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76: 142-154.
- Kloner RA, Darsee JR, DeBoer LW, Carlson N. Early pathologic detection of acute myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med.* 1981; 105: 403-406.
- Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, et al. Early phase acute

- myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J.* 1981; 101: 593-600.
29. Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, Abrams GD, Lucchesi BR. Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ Res.* 1984; 54: 277-285.
 30. Roberts MJ, Young IS, Trouton TG, et al. Transit release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty. *Lancet.* 1990; 336: 143-145.
 31. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF. Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res.* 1987; 61: 757-760.
 32. Paquin J, Aouffen M, De Grandpré E, Nadeau R, Langlois D, Mateescu MA. Neuroprotective and cardioprotective actions of an association of pyruvate, vitamin E and fatty acids. *Arzneimittelforschung.* 2005; 55: 359-369.
 33. Karahaliou A, Katsouras C, Koulouras V, et al. Ventricular arrhythmias and antioxidative medication: experimental study. *Hellenic J Cardiol.* 2008; 49: 320-328.
 34. Kobayashi S, Tadokoro H, Wakida Y, et al. Coronary venous retroinfusion of deferoxamine reduces infarct size in pigs. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 621-627.
 35. Chambers DJ, Astras G, Takahashi A, Manning AS, Braimbridge MV, Hearse DJ. Free radicals and cardioplegia: organic anti-oxidants as additives to the St Thomas' Hospital cardioplegic solution. *Cardiovasc Res.* 1989; 23: 351-358.
 36. Molyneux CA, Glyn MC, Ward BJ. Oxidative stress and cardiac microvascular structure in ischemia and reperfusion: the protective effect of antioxidant vitamins. *Microvasc Res.* 2002; 64: 265-277.
 37. Doppelfeld IS, Parnham MJ. Experimental conditions determine effects of ascorbic acid on reperfusion injury: comparison of tissue damage with hemodynamic parameters in rat isolated hearts. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1992; 14: 419-430.
 38. Nikas DN, Chatziathanasiou G, Kotsia A, et al. Effect of intravenous administration of antioxidants alone and in combination on myocardial reperfusion injury in an experimental pig model. *Cur Ther Res.* 2008; 69: 423-439.
 39. Cokkinos DV, Pantos C. Myocardial protection: a new holy grail of contemporary cardiology. *Hellenic J Cardiol.* 2005; 46: 249-257.
 40. Lecour S, Rochette L, Opie L. Free radicals trigger TNF α -induced cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2005; 65: 239-243.
 41. Moinuddin G, Inamdar MN, Kulkarni KS, Kulkarni C. Modulation of hemodynamics, endogenous antioxidant enzymes, and pathophysiological changes by angiotensin-converting enzyme inhibitors in pressure-overload rats. *Hellenic J Cardiol.* 2011; 52: 216-226.
 42. Sirpal S. Cardiac signaling and the "convergent hypothesis": Probing the structural-functional nexus of the heart. *Hellenic J Cardiol* 2010; 49: 428-436.
 43. Kumar D, Lou H, Singal PK. Oxidative stress and apoptosis in heart dysfunction. *Herz.* 2002; 27: 662-668.
 44. Maulik N, Yoshida T. Oxidative stress developed during open heart surgery induces apoptosis: reduction of apoptotic cell death by ebselen, a glutathione peroxidase mimic. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 36: 601-608.
 45. Vanden Hoek T, Qin Y, Wojcik K, et al. Reperfusion, not simulated ischemia, initiates intrinsic apoptosis injury in chick cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284: H141-150.