

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ι. Α. ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ Ν. ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΥ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ – ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2008

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

N.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης της κ. Καραχάλιου Αγγελικής 12-2-1998

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 353^α/16-6-1998

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Σιδερός Δημήτριος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Γουδέβενος Ιωάννης Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας –Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λάμπρος Μιχάλης Λέκτορας Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 29-6-1998

«Αντιοξειδωτικά φάρμακα και αρρυθμίες: Πειραματική Μελέτη»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 588^α/25-7-2006

Γουδέβενος Ιωάννης	Καθηγητής Παθολογίας –Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μιχάλης Λάμπρος	Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νάκος Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κουλούρας Βασίλειος	Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωλέττης Θεόφιλος	Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσούρας Χρήστος	Λέκτορας Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 5-3-2008

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



Εκφράζω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου προς την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, διότι ως υπότροφός της το έτος 2000 κατέστη δυνατή η διεξαγωγή των πειραμάτων για την περάτωση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Στην Οικογένειά μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πολλά πειραματικά και κλινικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει αιφνίδιο θάνατο. Είναι από παλιά γνωστό ότι η απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών σε πειραματόζωα μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή μαρμαρυγή⁽¹⁾, ενώ οξεία θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών έχει βρεθεί σε νεκροτομικές μελέτες σε μεγάλο ποσοστό θυμάτων αιφνίδιου θανάτου⁽²⁾. Η μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι αποτέλεσμα μειωμένης στεφανιαίας ροής σε σχέση με τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου και μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες⁽³⁾, τόσο κατά την εισβολή όσο και κατά την επαναιμάτωση⁽⁴⁾, που ακολουθεί την αποδρομή της. Παρατηρήσεις από μελέτες σε πειραματόζωα υποστηρίζουν ότι η επαναιμάτωση των ισχαιμικών περιοχών, ιδιαιτέρως στην επανεισαγωγή οξυγόνου, ίσως συμβάλλει στην περαιτέρω ιστική βλάβη («βλάβη επαναιμάτωσης»).

Αν και η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης είναι τώρα ένα αποδεκτό φαινόμενο στην επιστημονική έρευνα, η σχέση με την κλινική πρακτική παραμένει λιγότερο βέβαιη. Αυτό οφείλεται κυρίως σε δυσκολίες διαφοροποίησης μεταξύ της προϋπάρχουσας βλάβης, ως αποτέλεσμα μιας περιόδου ισχαιμίας, και της μεταγενέστερης βλάβης, που μπορεί ν' αποδοθεί στην εξέλιξη της επαναιμάτωσης⁽⁵⁾. Η αιφνίδια διάνοιξη μιας αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας συχνά οδηγεί στην ανάπτυξη σοβαρών κοιλιακών αρρυθμιών, συμπεριλαμβάνοντας την κοιλιακή μαρμαρυγή σε πειραματόζωα. Αυτές οι διαταραχές ρυθμού έχουν αποτελέσει το αντικείμενο ερευνών.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχει αποδειχθεί ότι είναι σημαντικές στην γένεση αρρυθμιών επαναιμάτωσης κι ακόμη ότι σε πειραματόζωα οι αρρυθμίες αυτές βελτιώνονται από πολλούς εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών οξυγόνου ή αντιοξειδωτικούς παράγοντες, εκείνους δηλαδή που εξουδετερώνουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου⁽⁵⁾.

Επίσης, ένας ακόμη δυναμικός μηχανισμός αρρυθμογένεσης είναι το φαινόμενο της μηχανοηλεκτρικής ζεύξης ή ανάδρασης σύσπασης – διέγερσης (contraction – excitation feedback), που αναφέρεται στις μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του μυοκαρδίου τις προκαλούμενες από φόρτιση πίεσης ή όγκου^(6,7,8). Η κλινική σημασία των ηλεκτροφυσιολογικών αυτών

μεταβολών όσον αφορά την πρόκληση αρρυθμιών δεν έχει διευκρινισθεί, είναι όμως γνωστό από πειραματικές και κλινικές μελέτες ότι η οξεία φόρτιση πίεσης της αριστερής (ΑΡ) ή της δεξιάς (ΔΕ) κοιλίας, ανεξάρτητα από τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές που προκαλεί, ευνοεί την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών ενώ αντίθετα η μείωση της αρτηριακής πίεσης ασκεί αντιαρρυθμική δράση^(9,10,11). Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης με μηχανικά ή φαρμακευτικά μέσα (μεταραμινόλη) προκαλεί κοιλιακές αρρυθμίες⁽¹⁰⁾.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών, είχε σαν στόχο την μείωση της καταστροφής του μυοκαρδίου κατά την επαναιμάτωση, χρησιμοποιώντας αντιοξειδωτικές ουσίες, ωστόσο τ' αποτελέσματα πολλές φορές ήταν αντιφατικά. Μία από τις αιτίες αυτής της αντιφατικότητας των αποτελεσμάτων στα διάφορα μοντέλα επαναιμάτωσης θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι τ' αντιοξειδωτικά παρουσία ιόντων μετάλλων, όπως σιδήρου μπορούν να δράσουν σαν προοξειδωτικά (αντίδραση Fenton). Στην περίπτωση αυτή ικανή ποσότητα ιόντων σιδήρου θα μπορούσε να έχει απελευθερωθεί κατά την διάρκεια ισχαιμίας, ούτως ώστε να υπερκερασθεί η σιδηροδεδμευτική ικανότητα του ορού⁽¹²⁾. Άρα, θα ήταν λογικό να υποθέσει κανείς ότι είναι απαραίτητη η χορήγηση σιδηροδεδμευτικών παραγόντων ταυτόχρονα με τη χορήγηση αντιοξειδωτικών.

Στην παρούσα μελέτη, η οποία είναι πειραματική, επιλέχθηκε ως *πειραματόζωο το πρόβατο* επειδή η ανατομία του καρδιαγγειακού του συστήματος εμφανίζει μεγάλη ομοιότητα με του ανθρώπου^(13,14), και ο συνδυασμός ενός αντιοξειδωτικού παράγοντα μ' έναν σιδηροδεδμευτικό, με βάση την παραπάνω υπόθεση κι εφ' όσον δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε άλλη παρόμοια μελέτη στην διεθνή βιβλιογραφία, και συγκεκριμένα του *ασκορβικού οξέος μαζί με την δεσφερριοξαμίνη*, παρά το γεγονός ότι μεμονωμένα αυτοί οι παράγοντες, έχουν χρησιμοποιηθεί.

Η επιλογή αυτών των αντιοξειδωτικών έγινε με βάση τη σκέψη ότι το ασκορβικό οξύ κάτω από συνθήκες έντονης οξειδωτικής πίεσης μπορεί να καταστεί τοξικό και αυτή η μετατροπή μπορεί να καταλύεται από την παρουσία σιδήρου (αντίδραση Fenton). Η δέσμευση του σιδήρου θα μπορούσε επομένως να αποτρέψει τη μετατροπή του προστατευτικού ασκορβικού οξέος σε τοξική ουσία.

- Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ελέγξει αν η χρήση του συνδυασμού του αντιοξειδωτικού παράγοντα (ασκορβικού οξέος) και του σιδηροδεσμευτικού παράγοντα (δεσφερριωξαμίνης), μπορεί να προφυλάξει την επιρρέπεια του μυοκαρδίου σε κοιλιακές αρρυθμίες, που προκαλείται από το Σύνδρομο ισχαιμίας και επαναιμάτωσης, καθώς και από τον συνδυασμό ισχαιμίας και αύξησης της Αρτηριακής Πίεσης. Η σύγκριση γίνεται με αγωγή είτε με μόνο το ασκορβικό οξύ είτε με μόνη τη δεσφερριωξαμίνη είτε με κανέναν από τους δύο αυτούς παράγοντες.

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στον Καθηγητή Δ. Σιδερή που όχι μόνο μου έκανε την τιμή να μου αναθέσει την συνέχιση ενός ερευνητικού θέματος που αποτελεί γι' αυτόν έργο ζωής, αλλά και για την αμέριστη συμπαράσταση και την άριστη καθοδήγηση του σε όλες τις φάσεις της πραγμάτωσης της. Επίσης, του εκφράζω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου για την επιστημονική γνώση και ερευνητική εμπειρία που μου μετέδωσε.

Εκφράζω, επίσης, τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Α. Μιχάλη ο οποίος με την άριστη επιστημονική γνώση και πολύτιμη ερευνητική εμπειρία που διαθέτει, αλλά και με επιμονή και υπομονή συνέβαλε καθοριστικά σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή Βιολογικής Χημείας Δ. Γαλάρη για την κεφαλαιώδους σημασίας βοήθεια του στο σχεδιασμό της μελέτης. Οι επιστημονικές του γνώσεις και οι τεχνικές του συμβουλές αποτέλεσαν απαραίτητη βοήθεια για την διεξαγωγή των πειραμάτων και τη συγγραφή του κειμένου.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ι. Γουδέβενο που η επιστημονική του κατάρτιση και η ερευνητική του εμπειρία, καθώς και η αγάπη του για κάθε ερευνητική προσπάθεια αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα για την περάτωση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Εκφράζω επίσης τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον Λέκτορα Καρδιολογίας Χρ. Κατσούρα στον Επίκουρο Καθηγητή ΜΕΘ Β. Κουλούρα και στην Επιμελήτρια Α Αναισθησιολογίας Δ.Νιώκου, διότι με τις άριστες επιστημονικές και τεχνικές γνώσεις και την τέλεια επαγγελματική τους συμπεριφορά συντέλεσαν καθοριστικά στην άρτια διεξαγωγή της πειραματικής διαδικασίας.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους Καρδιολόγους Δ. Νίκα και Β. Γιόγιακα για την πρόθυμη και ουσιαστική βοήθειά τους στην εκτέλεση του πειραματικού μέρους της μελέτης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	I
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	IV
 <u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο	
ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ	3
1.1. Γενικά	3
1.2. Ορισμοί- Ταξινόμηση	3
1.3. Κλινική σημασία	6
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο	
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ	11
2.1. Γενικά	11
2.2. Διαταραχές παραγωγής ερεθίσματος	13
2.2.1. Φυσιολογικός αυτοματισμός	13
2.2.2. Παθολογικός αυτοματισμός	14
2.2.3. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα	15
2.3. Διαταραχές αγωγής του ερεθίσματος	17
2.3.1. Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος	17
2.4. Μικτές διαταραχές παραγωγής και μετάδοσης του ερεθίσματος	21
2.4.1. Παρασυστολία	21
2.5. Μηχανοηλεκτρική σύζευξη	21
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο	
ΣΧΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ	25
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο	
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	29
4.1. Γενικά	29

4.2. Ορισμός του οξειδωτικού stress	29
4.3. Οξειδωτικό stress και αθηροσκλήρωση	30
4.4. Οξειδωτικό stress και παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο	
ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ	33
5.1. Γενικά	33
5.2 Ελεύθερες ρίζες και η σημασία τους στο Σύνδρομο Ισχαιμίας-Επαναμιάτωσης	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο	
ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ	41
5.1. Γενικά	41
5.2. Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο	
ΔΕΣΜΕΥΤΕΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ	49
7.1. Γενικά	49
7.2. Φυσιολογικοί δεσμευτές	49
7.3. Απτοσφαιρίνη και αιμοπεξίνη	50
7.4.. Εξωγενής χορήγηση δεσμευτών	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο	
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	53
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο	
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	59
9.1. Γενικά	59
9.2. Κριτήρια επιλογής	59
9.3. Κριτήρια αποκλεισμού	60
9.4. Ομάδες πειραματόζωων	60

9.5. Αναισθησία	61
9.6. Χειρουργικό μέρος	61
9.7. Σχεδιασμός πειράματος	62
9.8. Ανάλυση πειράματος	63
9.9. Στατιστική ανάλυση	66

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	67
10.1. Γενικά	67
10.2. Ομάδα ελέγχου	69
10.3. Ομάδα ασκορβικού οξέος	77
10.4. Ομάδα δεσφερριοξαμίνης	85
10.5. Ομάδα ασκορβικού οξέος & δεσφερριοξαμίνης	91
10.6. Σύγκριση ομάδων	100
10.7. Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ	107
11.1. Γενικά	107
11.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες	108
11.3. Κλινική σημασία	112
11.4. Περιορισμοί μελέτης	113

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12^ο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	115
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	117
ABSTRACT	119
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	121
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ	139
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	141

9.5. Αναισθησία	61
9.6. Χειρουργικό μέρος	61
9.7. Σχεδιασμός πειράματος	62
9.8. Ανάλυση πειράματος	63
9.9. Στατιστική ανάλυση	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο	
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	67
10.1. Γενικά	67
10.2. Ομάδα ελέγχου	69
10.3. Ομάδα ασκορβικού οξέος	77
10.4. Ομάδα δεσφερριοξαμίνης	85
10.5. Ομάδα ασκορβικού οξέος & δεσφερριοξαμίνης	91
10.6. Σύγκριση ομάδων	100
10.7. Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων	103
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο	
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	107
11.1. Γενικά	107
11.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες	108
11.3. Κλινική σημασία	112
11.4. Περιορισμοί μελέτης	113
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12^ο	
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	115
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	117
ABSTRACT	119
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	121
ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ	139
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	141

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

1.1. Γενικά

Οι αρρυθμίες από το κοιλιακό τοίχωμα του μυοκαρδίου είναι πολύ επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς, γι' αυτό και έχουν ανάγκη από ιδιαίτερη προσοχή. Στη μελέτη των Grande και Pedersen⁽¹⁵⁾ αποδεικνύεται, ότι το μέγεθος του εμφράγματος, επηρεάζει ανάλογα την συχνότητα των αρρυθμιών. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι, μεταξύ 220 ασθενών με έμφραγμα και αρρυθμίες και 97 με έμφραγμα χωρίς αρρυθμίες, υπήρχε σημαντική συσχέτιση του μεγέθους του εμφράγματος μόνο με τις κοιλιακές αρρυθμίες (κοιλιακές ταχυκαρδίες, κοιλιακές έκτακτες συστολές) κι όχι με τις υπερκοιλιακές. Επιπρόσθετα στους εμφραγματίες με καρδιακή ανεπάρκεια η συχνότητα των κοιλιακών αρρυθμιών ήταν μεγάλη ανεξάρτητα από το μέγεθος του εμφράγματος.

1.2. Ορισμοί – Ταξινόμηση:

Γενικά κοιλιακές αρρυθμίες είναι οι κοιλιακές έκτακτες συστολές, η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η κοιλιακή παρασυστολία, ο πτερυγισμός και η μαρμαρυγή των κοιλιών⁽¹⁶⁾.

Έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι πρώιμες συστολές που παράγονται στις κοιλίες.

Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία είναι μια αλληλουχία τριών τουλάχιστον εκτάκτων κοιλιακών συστολών με συχνότητα μεγαλύτερη των 100 ανά λεπτό, διάρκειας μικρότερης των 30 δευτερολέπτων.

Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία είναι ένας ρυθμός με συχνότητα μεγαλύτερη των 100 ανά λεπτό που παράγεται στις κοιλίες και διαρκεί τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα χωρίς θεραπεία. Ο ρυθμός που παράγεται στις κοιλίες αλλά η συχνότητα του δεν ξεπερνά τις 100 σφύξεις ανά λεπτό ονομάζεται *επιταχυσμένος ιδιοκοιλιακός ρυθμός*.

Κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η κατακερματισμένη και ακανόνιστη ηλεκτρική διέγερση των κοιλιών που δεν συνοδεύεται από οργανωμένη μηχανική συστολή.

Μια δόκιμη ταξινόμηση των κοιλιακών αρρυθμιών που βασίζεται στο κλινικό πλαίσιο που εμφανίζονται είναι η διαίρεσή τους σε *οξείες* και *χρόνιες*⁽¹⁷⁾. **Οι οξείες κοιλιακές αρρυθμίες** εμφανίζονται κατά τη διάρκεια οξέων καρδιακών επεισοδίων όπως κατά τα πρώτα 24ωρα ενός οξέος εμφράγματος ή μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης και κατά τη διαδρομή άλλων σοβαρών εξωκαρδιακών νοσημάτων όπως μεγάλες εξωκαρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις και εγκεφαλικά επεισόδια.

Η θεραπεία των αρρυθμιών αυτών ενδείκνυται όταν προκαλούν σοβαρές αιμοδυναμικές επιπτώσεις και συνήθως δεν παρουσιάζει δυσκολίες δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί ήδη βρίσκονται σε στενή παρακολούθηση για τη βασική τους νόσο.

Οι χρόνιες κοιλιακές αρρυθμίες εμφανίζονται τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Ανάλογα με τον κίνδυνο για την πρόκληση αιφνίδιου θανάτου μπορούν να ταξινομηθούν σε *καλοήθειες*, *δυσνητικά κακοήθειες* και *κακοήθειες*.

Στις *κακοήθειες* υπάγονται η πρωτοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή, η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία που συνοδεύεται από σοβαρές αιμοδυναμικές επιπτώσεις.

Καλοήθειες αρρυθμίες θεωρούνται οι έκτακτες κοιλιακές συστολές που εμφανίζονται σε φυσιολογικά άτομα, χωρίς καρδιακό νόσημα.

Στις *δυσνητικά κακοήθειες αρρυθμίες*, που είναι η πλειονότητα, υπάγονται οι έκτακτες κοιλιακές συστολές και η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, που εμφανίζονται σε ασθενείς με καρδιακά νοσήματα. Λόγω της ανομοιογένειας των ασθενών της κατηγορίας αυτής όσον αφορά την φύση και τη βαρύτητα της καρδιοπάθειας, αλλά και τα χαρακτηριστικά των αρρυθμιών, οι αρρυθμίες της κατηγορίας αυτής συνιστούν ένα ιδιαίτερα δύσκολο ιατρικό πρόβλημα τόσο στην επιλογή των ασθενών που πρέπει να θεραπεύονται όσο και στο είδος της θεραπευτικής αγωγής που πρέπει να εφαρμοσθεί.

Οι κοιλιακές ταχυκαρδίες ταξινομούνται επίσης, σε *κοιλιακές ταχυκαρδίες(KT) χωρίς εμφανές οργανικό υπόστρωμα* και σε *KT με εμφανές οργανικό υπόστρωμα*, διότι η θεραπευτική προσέγγιση είναι διαφορετική ανάλογα με το υπόστρωμα και έχει σχέση με το μηχανισμό της ταχυκαρδίας.

Η επεμβατική θεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής των *κοιλιακών ταχυκαρδιών χωρίς εμφανές οργανικό υπόστρωμα*. Με τον όρο *κοιλιακές ταχυκαρδίες χωρίς εμφανές οργανικό υπόστρωμα* εννοούμε τις ΚΤ που εμφανίζονται σε άτομα με φυσιολογική κλινική εξέταση, φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, φυσιολογικό υπερηχοκαρδιογραφικό και φυσιολογικό αιμοδυναμικό έλεγχο. Οι ταχυκαρδίες αυτές έχουν χαρακτηριστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, που στην περίπτωση της ταχυκαρδίας του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας είναι αριστερός αποκλεισμός (LBBB) με κάθετο άξονα, της ταχυκαρδίας του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας είναι δεξιός αποκλεισμός (RBBB) με κάθετο άξονα, ενώ στην ιδιοπαθή της αριστερής κοιλίας δεξιός αποκλεισμός (RBBB) με αριστερό άξονα⁽¹⁸⁾.

Οι *κοιλιακές ταχυκαρδίες με οργανικό υπόστρωμα* διακρίνονται ανάλογα μ' αυτό σε ΚΤ ισχαιμικής αιτιολογίας, ΚΤ της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, ΚΤ της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, ΚΤ της αρρυθμιόγону δεξιάς κοιλίας, καθώς και σε ΚΤ συγγενών καρδιοπαθειών⁽¹⁹⁾.

1.3.Κλινική σημασία

Η κλινική σημασία των κοιλιακών αρρυθμιών είναι σήμερα τεκμηριωμένη και κυρίως οφείλεται στη στενή σχέση τους με τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Σε θύματα καρδιοαναπνευστικής ανακοπής, ο πρώτος ρυθμός ο οποίος καταγράφεται εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων. Όταν το χρονικό διάστημα είναι μικρότερο των τεσσάρων λεπτών, τότε ο πρώτος ρυθμός που καταγράφεται είναι κοιλιακή μαρμαρυγή σε ποσοστό πάνω από 90% των περιπτώσεων. Το ποσοστό αυτό μειώνεται σημαντικά και δίνει τη θέση του σε ασυστολία ή σε άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα (ηλεκτρομηχανικό διαχωρισμό), όσο περνούν τα λεπτά από την έναρξη των συμπτωμάτων⁽²⁰⁾. Λιγότερα στοιχεία υπάρχουν για τον καρδιακό ρυθμό, ο οποίος προκαλεί καρδιοαναπνευστική ανακοπή.

Ο Bayes de Luna και οι συνεργάτες του μελέτησαν τον καρδιακό ρυθμό 157 ασθενών, οι οποίοι πέθαναν αιφνίδια κατά τη διάρκεια 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής Holter, και βρήκαν ότι στο 16% των περιπτώσεων ο θάνατος οφειλόταν σε βραδυαρρυθμίες και στο υπόλοιπο 84% σε κοιλιακές αρρυθμίες. Από τους ασθενείς οι οποίοι πέθαναν αιφνίδια από κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, στο 75% ο ρυθμός που οδήγησε στο θάνατο ήταν εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ, η οποία εκφυλίστηκε σε κοιλιακή μαρμαρυγή, και στο υπόλοιπο 25% ήταν πρωτοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή⁽²¹⁾.

Κοιλιακή μαρμαρυγή(KM):η πρώτη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή κοιλιακής μαρμαρυγής έγινε από τον Candy Robinson το 1912⁽²²⁾, αν και η θανατηφόρα αυτή κοιλιακή αρρυθμία ήταν ήδη γνωστή από το κλασσικό βιβλίο καρδιολογίας του Γάλλου κλινικού Jean B. Senac το 1749⁽²³⁾. Ωστόσο, χρειάστηκαν αρκετά χρόνια ακόμη για να γίνει κατανοητό ότι η κοιλιακή μαρμαρυγή προκαλεί αιφνίδιο θάνατο⁽²⁴⁾. Συνεπώς, είναι μια αρρυθμία ασύμβατη με τη ζωή αν δεν αναταχθεί μέσα σε 3-4 λεπτά. Ασθενείς που υπέστησαν ένα επεισόδιο ΚΜ και επέζησαν έχουν μεγάλη πιθανότητα υποτροπής όπως έδειξε η εμπειρία του Seattle^(25,26). Η θνητότητα των ασθενών αυτών φθάνει το 26% τον πρώτο χρόνο και το 38% τα πρώτα δύο χρόνια. Εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς που η ΚΜ εμφανίστηκε στα πλαίσια ενός διατοίχωματικού οξέος εμφράγματος, στους οποίους τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας ήταν 0% και 14%. Η σαφής αυτή διαφορά οδήγησε στην καθιέρωση του

όρου πρωτοπαθής ΚΜ που αναφέρεται στις περιπτώσεις που το επεισόδιο δεν συνοδεύεται από την εμφάνιση νέων κυμάτων-Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, σε αντίθεση με τη δευτεροπαθή που συνοδεύει την εισβολή ενός οξέος διατοιχωματικού εμφράγματος.

Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία: όταν εκφυλίζεται σε ΚΜ αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή ρυθμού, η οποία οδηγεί σε αιφνίδιο θάνατο, ιδιαίτερα όταν συμβαίνει σε ασθενείς με σοβαρή καρδιοπάθεια, που είναι και ο κανόνας⁽²¹⁾. Η ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση δεν είναι πάντα εύκολη και προϋποθέτει τη διαφορική διάγνωση από άλλες ταχυκαρδίες με ευρέα συμπλέγματα QRS, όπως είναι (α) η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με αλλοδρομία, δηλαδή με προϋπάρχοντα ή λειτουργικό σκελικό αποκλεισμό ή γενικότερα με διαταραχή της ενδοκοιλιακής αγωγής, (β) η ταχυκαρδία του βηματοδότη (σε ασθενείς με μόνιμο βηματοδότη) και (γ) η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με ευρέα συμπλέγματα QRS λόγω τινών Mahaim ή λόγω ύπαρξης δύο δεματίων, (δ) η αντίδρομη υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και, τέλος (ε) η κολπική ταχυκαρδία ή η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία από επανείσοδο στον κολποκοιλιακό κόμβο με ύπαρξη πρόσθετου δεματίου, το οποίο δεν συμμετέχει στο κύκλωμα επανεισόδου.

Σε μία ανασκόπηση από τους de Luna και συν. 157 περιπτώσεων θανατηφόρας καρδιακής ανακοπής, που συνέβηκε κατά τη διάρκεια 24ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής (Holter), ΚΤ που εκφυλίστηκε σε ΚΜ καταγράφηκε σε 62% των περιπτώσεων και σε 13% ακόμη ΚΤ «δίκην ριπιδίου»⁽²¹⁾. Η εμμένουσα ΚΤ όπως και η ΚΜ, θεωρείται κακοήθης αρρυθμία, με εξαίρεση μια σχετικά ασυνήθη μορφή της τη συμπτωματική μονόμορφη ΚΤ που εμφανίζεται σε νέα, συνήθως, άτομα χωρίς οργανική καρδιοπάθεια και γενικά είναι καλής πρόγνωσης^(26,27).

Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία: μερικές φορές συνοδεύεται από σοβαρές αιμοδυναμικές επιπτώσεις και θεωρείται κακοήθης αρρυθμία, συνήθως όμως είναι ασυμπτωματική και θεωρείται σαν μια σύμπλοκη μορφή κοιλιακών εκτάκτων συστολών μαζί με τις οποίες αναφέρεται με το γενικό όρο *έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα*.

Έκτακτες κοιλιακές συστολές: ενώ στις αρχές του 20^{ου} αιώνα οι έκτακτες κοιλιακές συστολές θεωρήθηκαν καλοήθης αρρυθμία⁽²⁸⁾, στη δεκαετία του 1960 με την ανάπτυξη των στεφανιαίων μονάδων εντατικής θεραπείας απέκτησαν ιδιαίτερη βαρύτητα σαν προπομποί σοβαρότερων αρρυθμιών σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου⁽²⁹⁾. Την ίδια εποχή οι Chiang και συν. ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης τους σε 5000 ενήλικες, σύμφωνα με τα οποία η ύπαρξη εκτάκτων κοιλιακών συστολών συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου⁽³⁰⁾.

Γενικά, οι κοιλιακές έκτακτες συστολές θεωρούνται **πολύ επικίνδυνες όταν είναι**^(31,32,33,34,35).

1. Περισσότερες από 6/λεπτό
2. Σε αυξανόμενη συχνότητα
3. Κατά ζεύγη ή ριπές
4. Υπό μορφή διδυμίας
5. Πολυεστιακές
6. Από την αριστερή κοιλία
7. Με διάστημα σύζευξης μικρό και το έκτακτο QRS να επικάθεται στο έπαρμα T της προηγούμενης συστολής.

Με βάση τα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά τους οι κοιλιακές έκτακτες συστολές ονομάζονται *κοιλιακή διδυμία* όταν εμφανίζονται ως συνεχής εναλλαγή φλεβοκομβικών και εκτάκτων κοιλιακών συστολών και *κοιλιακή τριδυμία* όταν εμφανίζονται σαν ρυθμική εναλλαγή δύο φλεβοκομβικών και μίας έκτακτης. Δύο ή τρεις διαδοχικές εκτακτοσυστολές ονομάζονται ζεύγος ή *τριπλέτα αντίστοιχα*, ενώ περισσότερες από τρεις ριπή ή μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Μια έκτακτη κοιλιακή συστολή αρκετά πρόωμη ώστε να διακόπτει το προηγούμενο κύμα T, συνιστά το φαινόμενο «R on T» γνωστό από τις στεφανιαίες μονάδες γιατί συχνά προηγείται της KT ή KM. Τέλος, ανάλογα με την μορφολογία των εκτάκτων κοιλιακών συστολών σε μια ηλεκτροκαρδιογραφική απαγωγή είναι ίδια ή διαφορετική, ονομάζονται μονόμορφες ή πολύμορφες αντίστοιχα.

Ο Lown⁽³⁶⁾ με τη χρήση της μεθόδου Holter ταξινόμησε τις κοιλιακές έκτακτες συστολές σε 5 βαθμίδες αυξανόμενης προγνωστικής βαρύτητας, με βάση τον αριθμό και τα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά τους (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Διαίρεση των κοιλιακών εκτακτοσυστολών κατά Lown

Κλάση 0	Όχι εκτακτοσυστολές
Κλάση 1	Λιγότερες από 30 ανά ώρα
Κλάση 2	Περισσότερες από 30 ανά ώρα
Κλάση 3	Πολύμορφες
Κλάση 4α	Ζεύγη
Κλάση 4β	Τριπλέτες
Κλάση 5	Φαινόμενο R on T

Η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της έκτοπης κοιλιακής δραστηριότητας με βάση τόσο τα χαρακτηριστικά της σύμφωνα με τη μέθοδο Holter, όσο και το παθολογοανατομικό και παθοφυσιολογικό υπόστρωμα στο οποίο εμφανίζεται είναι περισσότερο δόκιμη:

Φυσιολογικά άτομα: Η έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα δεν αποτελεί χαρακτηριστικό των καρδιακών νοσημάτων καθώς παρατηρείται τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε διάφορες παθολογικές καρδιακές και εξωκαρδιακές καταστάσεις. Πράγματι, η συχνότητα της εκτακτοσυστολικής κοιλιακής αρρυθμίας σε υγιή άτομα έχει υπολογισθεί με το συμβατικό ηλεκτροκαρδιογράφημα σε 1%⁽³⁷⁾, ενώ με την 24ωρη συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (Holter) ανέρχεται σε 40-75%⁽³⁸⁾, και συνίσταται συνήθως σε μεμονωμένες εκτακτοσυστολές, αν και σε ένα μικρό ποσοστό οι έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι συχνές ή σύμπλοκες. Η παρουσία μεμονωμένων και σποραδικών εκτάκτων κοιλιακών συστολών σε υγιή άτομα θεωρείται καλοήθους αρρυθμία^(39,40), φαίνεται όμως ότι το ίδιο ισχύει και για τις συχνές και τις σύμπλοκες. Η μελέτη των H.Kennedy και συν. σε 73 ασυμπτωματικά άτομα ηλικίας 18-72 ετών με συχνές και σύμπλοκες έκτακτες κοιλιακές συστολές στα οποία η παρουσία καρδιακής νόσου αποκλείσθηκε με αναίμακτο έλεγχο, έδειξε ότι η πρόγνωση τους δεν διαφέρει από του γενικού πληθυσμού⁽⁴¹⁾. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας μεταγενέστερης μελέτης των J.Fleg και H.Kennedy σε 98 κλινικά υγιή άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω με παρόμοιες αρρυθμίες⁽⁴²⁾. Επίσης, οι έκτακτες κοιλιακές συστολές που εμφανίζονται κατά την κόπωση φαίνεται πως δεν επηρεάζουν την πρόγνωση υγιών ατόμων⁽⁴³⁾.

Αρτηριακή υπέρταση: Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας που συχνά επιπλέκει τη χρόνια αρτηριακή υπέρταση, συνοδεύεται συχνά από κοιλιακές έκτακτες συστολές⁽³⁸⁾. Επίσης, είναι γνωστό ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας έχουν 1.6-7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου από τους ασθενείς χωρίς υπερτροφία⁽⁴⁴⁾, και ότι ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος όταν σε ηλεκτροκαρδιογραφική συνεχή παρακολούθηση μιας ώρας καταγράφονται συχνές ή σύμπλοκες κοιλιακές έκτακτες συστολές⁽⁴⁵⁾.

Βαλβιδοπάθειες: Ο βαθμός αιμοδυναμικής επιβάρυνσης της αριστερής κοιλίας στις βαλβιδικές παθήσεις είναι σημαντικός αρρυθμιογόνος παράγοντας όπως έδειξαν μελέτες σε ασθενείς με στένωση αορτής⁽⁴⁶⁾ και ανεπάρκεια μιτροειδούς⁽⁴⁷⁾, δεν είναι όμως γνωστό αν η παρουσία κοιλιακών εκτακτοσυστολών στους ασθενείς αυτούς αυξάνει τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου.

Μυοκαρδιοπάθειες: Τόσο στην υπερτροφική, όσο και στη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια οι έκτακτες κοιλιακές συστολές ή οι σύμπλοκες έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι ιδιαίτερα συχνές και ακόμη 50% των θανάτων ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι αιφνίδιοι^(48,49,50,51).

Ισχαιμική καρδιοπάθεια: Οι πρώτες ώρες του οξέος μυοκαρδιακού εμφράγματος χαρακτηρίζονται από έντονη ηλεκτρική αστάθεια που υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου^(53,54). Η σημασία των κοιλιακών εκτάκτων συστολών της οξείας φάσης του εμφράγματος σαν αρρυθμιών προειδοποιητικών για την εμφάνιση κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής είναι γνωστή⁽²⁹⁾.

Οι ΚΤ της ισχαιμικής καρδιοπάθειας αποτελούν ένα φάσμα ταχυκαρδιών, που στο ένα άκρο του είναι η αιμοδυναμικά σταθερή εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ, με συχνότητα συνήθως μικρότερη από 200σφ/λεπτό, ενώ στο άλλο άκρο η ΚΜ. Ενδιάμεσα εμφανίζονται η ασταθής αιμοδυναμικά εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ, η ΚΤ με συχνότητα μεγαλύτερη από 200σφ/λεπτό, ο κοιλιακός πτερυγισμός και η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία⁽¹⁹⁾.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ

2.1.Γενικά

Η μελέτη του βασικού μηχανισμού των αρρυθμιών βασίστηκε στη δυνατότητα καταγραφής του διαμεμβρανικού δυναμικού ενέργειας των μυοκαρδιακών κυττάρων με μικροηλεκτρόδια. Με βάση τις πληροφορίες αυτές οι Hoffman και Rosen⁽⁵⁴⁾ κατάταξαν τις αρρυθμίες σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) Διαταραχές της παραγωγής και (β) Διαταραχές της αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος (πίνακας 2). Οι δύο αυτές ανωμαλίες μπορούν να συνυπάρχουν, ενώ η διαταραχή που πυροδοτεί μια εμμένουσα ταχυαρρυθμία, π.χ. μια έκτακτη συστολή, μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικό μηχανισμό από εκείνον που συντηρεί την αρρυθμία.

Πίνακας 2: Ταξινόμηση των μηχανισμών των αρρυθμιών

I. ΑΝΩΜΑΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

A. Αυτοματισμός

1. Φυσιολογικός αυτοματισμός
2. Παθολογικός αυτοματισμός

B. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα

1. Πρώιμες μετεκπολώσεις
2. Όψιμες μετεκπολώσεις

II. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

A. Αποκλεισμός της αγωγής με «διαφυγή» από έκτοπο βηματοδότη

B. Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος

1. Τακτική (ordered) επανείσοδος: λειτουργική, ανισοτροπική, ανατομική
2. Τυχαία (random) επανείσοδος

Γ. Ανάκλαση (reflection)

III. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΟΣ

A. Παρασυστολία

IV. ΜΗΧΑΝΟΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΣΥΖΕΥΞΗ

2.2. Διαταραχές παραγωγής του ερεθίσματος

2.2.1. Φυσιολογικός Αυτοματισμός

Ο φυσιολογικός αυτοματισμός είναι μια ιδιότητα αρκετών ειδικών καρδιακών κυττάρων, των βηματοδοτών με κύριο χαρακτηριστικό μια αυτόματη μείωση του διαμεμβρανικού δυναμικού κατά τη διάρκεια της διαστολής, που ονομάστηκε διαστολική εκπόλωση ή εκπόλωση της φάσης 4^(55,56). Η διαστολική εκπόλωση είναι αποτέλεσμα μιας προοδευτικής μεταβολής της ισορροπίας μεταξύ των εσωμόλων και εξωμόλων ρευμάτων ιόντων, έτσι ώστε το αλγεβρικό άθροισμα είναι ένα εσωμόλο ρεύμα που εκπολώνει τη μεμβράνη. Όταν η διαστολική εκπόλωση φθάσει τον ουδό του δυναμικού, ξεκινά ένα αυτόματο δυναμικό ενέργειας. Τα βηματοδοτικά κύτταρα βρίσκονται στο φλεβόκομβο, σε κάποιες άλλες περιοχές των κόλπων (τελική ακρολοφία και μεσοκολπικό διάφραγμα), στην περιοχή της κολποκοιλιακής σύνδεσης, και στο εξειδικευμένο σύστημα ενδοκοιλιακής αγωγής^(57,58). Ο φλεβόκομβος είναι ο πρωτεύων βηματοδότης της φυσιολογικής καρδιάς και πυροδοτεί με ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων, που κυμαίνονται μεταξύ 40 περίπου ανά λεπτό κατά τον ύπνο και 200 ανά λεπτό κατά τη διάρκεια μέγιστης κόπωσης. Οι μεταβολές της καρδιακής συχνότητας οφείλονται σε μεταβολές της ισορροπίας μεταξύ παρασυμπαθητικών και συμπαθητικών ώσεων προς την καρδιά. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού προκαλεί αύξηση του μέγιστου διαστολικού δυναμικού (υπερπόλωση) και μείωση της κλίσης της διαστολικής εκπόλωσης. Και οι δύο αυτές μεταβολές ελαττώνουν το ρυθμό παραγωγής ερεθισμάτων. Η διέγερση του συμπαθητικού προκαλεί αύξηση της συχνότητας κυρίως μέσω ενίσχυσης της κλίσης της διαστολικής εκπόλωσης. Ο ενδογενής ρυθμός παραγωγής ερεθισμάτων είναι μεγαλύτερος στο φλεβόκομβο και προοδευτικά ελαττώνεται στους κόλπους, την κολποκοιλιακή σύνδεση και το σύστημα His-Purkinje. Η επικράτηση του φλεβοκομβικού ρυθμού στη φυσιολογική καρδιά οφείλεται σε δύο λόγους: Ο πρώτος είναι ότι οι λανθάνοντες βηματοδότες διεγείρονται από τα ερεθίσματα του φλεβοκόμβου πριν η διαστολική εκπόλωσή τους φθάσει τον ουδό. Ένας πιο σημαντικός παράγων είναι, ότι η διαστολική εκπόλωση των λανθανόντων βηματοδοτών αναστέλλεται από τις επαναλαμβανόμενες διεγέρσεις από το

φλεβόκομβο. Αυτή η αναστολή ονομάζεται καταστολή από υπερκέραση (overdrive suppression)⁽⁵⁹⁾.

Αρρυθμίες που προκαλούνται από φυσιολογικό αυτοματισμό

Μεταβολές στη συχνότητα της παραγωγής ερεθισμάτων από το φλεβόκομβο προκαλούμενες είτε από μεταβολές της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος είτε από νόσο του φλεβοκόμβου έχουν σαν αποτέλεσμα φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία.

Η έκτοπη βηματοδοτική δραστηριότητα γίνεται εμφανής μόνο όταν αρθεί η καταστολή από υπερκέραση. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν ο φλεβοκομβικός ρυθμός μειωθεί σημαντικά χαμηλότερα από την ενδογενή συχνότητα του έκτοπου, ή όταν υπάρχει αποκλεισμός της αγωγής του ερεθίσματος. Υπάρχει μια ιεράρχηση στους ενδογενείς ρυθμούς από τους δευτερεύοντες βηματοδότες, με υψηλότερη συχνότητα στους κολπικούς και χαμηλότερη στο περιφερικό σύστημα Purkinje⁽⁶⁰⁾.

Έκτοπη βηματοδοτική δραστηριότητα μπορεί επίσης να παρουσιασθεί και με φυσιολογική παραγωγή και αγωγή του ερεθίσματος, όταν μια τοπική συμπαθητική διέγερση ενισχύσει την κλίση της διαστολικής εκπόλωσης δευτερευόντων ή τριτευόντων βηματοδοτών⁽⁶¹⁾. Άλλοι μηχανισμοί που προκαλούν ενίσχυση του αυτοματισμού έκτοπων βηματοδοτών είναι η παρατεταμένη υποξία, ο τοξικός δακτυλιδισμός⁽⁶²⁾, η υποκαλαιμία ⁽⁶³⁾, και η οξεία διάταση των μυοκαρδιακών κυττάρων⁽⁶⁴⁾. Η τελευταία φαίνεται πως προκαλείται μέσω ειδικών διαύλων ιόντων νατρίου που ενεργοποιούνται από τη διάταση. Τέτοιοι δίαυλοι έχουν περιγραφεί για τους σκελετικούς μυς⁽⁶⁵⁾, φαίνεται όμως ότι παρόμοιοι δίαυλοι υπάρχουν και στο μυοκάρδιο⁽⁶⁶⁾, χωρίς πάντως να έχει διεκρινισθεί ο ρόλος τους στην αρρυθμογένεση. Άλλοι συγγραφείς έχουν παρατηρήσει μη ειδικούς διαύλους ιόντων που ενεργοποιούνται με την οξεία διάταση και αναστέλλονται με γαδολίνιο⁽⁶⁷⁾.

2.2.2. Παθολογικός Αυτοματισμός

Τα εργατικά κολπικά και κοιλιακά μυοκύτταρα δεν έχουν φυσιολογικά αυτόματη διαστολική εκπόλωση, ακόμη κι όταν δεν διεγερθούν από άλλα ερεθίσματα

για μεγάλο διάστημα. Ωστόσο, όταν το διαμεμβρανικό δυναμικό ηρεμίας τους ελαττωθεί σημαντικά, κάτι που μπορεί να συμβεί σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις όπως η παρατεταμένη ισχαιμία, τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν αυτόματη διαστολική εκπόλωση εμφανίζοντας τον αποκαλούμενο παθολογικό αυτοματισμό. Οι ίνες του Purkinje που σε φυσιολογικά επίπεδα διαμεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας έχουν φυσιολογικό αυτοματισμό, σε μειωμένα επίπεδα έχουν επίσης και παθολογικό αυτοματισμό⁽⁶⁸⁾.

Μια σημαντική διαφορά μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού αυτοματισμού είναι ότι ο δεύτερος δεν υπόκειται σε υπερκέραση ρυθμού⁽⁶⁹⁾. Σαν αποτέλεσμα της μη καταστολής, ένα παθολογικό έκτοπο κέντρο μπορεί να διεγείρει την καρδιά ακόμη και μετά παροδική επιβράδυνση του φλεβοκόμβου ή μετά από μία περιστασιακή παύση. Ένας έκτοπος βηματοδότης με φυσιολογικό αυτοματισμό θα παρέμενε σιωπηρός κατά τη διάρκεια παροδικών φλεβοκομβικών παύσεων λόγω της καταστολής από υπερκέραση.

Περιληπτικά, οι αρρυθμίες που προκαλούνται από ενίσχυση του φυσιολογικού αυτοματισμού είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία και μερικές ιδιοπαθείς κοιλιακές αρρυθμίες. Η πιο κοινή αρρυθμία, η κοιλιακή εκτακτοσυστολική αρρυθμία, οφείλεται συχνότερα σε φυσιολογικό αυτοματικό κέντρο στο σύστημα Purkinje, αλλά όλοι οι άλλοι μηχανισμοί αρρυθμιών μπορούν να προκαλέσουν έκτακτες κοιλιακές συστολές. Τέλος, ο φυσιολογικός αυτοματισμός είναι υπεύθυνος για τις συστολές διαφυγής που ακολουθούν τους αποκλεισμούς αγωγής

Ο παθολογικός αυτοματισμός μπορεί να είναι η αιτία αρκετών έκτοπων κοιλιακών και κοιλιακών ταχυκαρδιών και επιταχυσμένων κοιλιακών ρυθμών που συμβαίνουν τις πρώτες μέρες του εμφράγματος.

2.2.3. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα

Ο όρος πυροδοτούμενη δραστηριότητα ⁽⁷⁰⁾ αναφέρεται στις αρρυθμίες που προκαλούνται από μετεκπολώσεις, δηλαδή εκπολώσεις επαναληπτικές, που ακολουθούν την άνοδο ενός προηγούμενου δυναμικού ενεργείας. Οι μετεκπολώσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της αναπόλωσης του προηγούμενου δυναμικού

λέγονται πρόιμες, ενώ εκείνες που συμβαίνουν όταν η επαναπόλωση έχει ολοκληρωθεί λέγονται όψιμες μετεκπολώσεις. Ανάλογα με το μέγεθος του δυναμικού τους, οι μετεκπολώσεις μπορούν να μείνουν υποουδικές ή αντίθετα να φθάσουν τον ουδό ερεθίσματος και να προκαλέσουν ένα ή περισσότερα δυναμικά ενεργείας^(71,72).

Αρρυθμίες που προκαλούνται από πρόιμες μετεκπολώσεις ευνοούνται από καταστάσεις που προκαλούν παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας, όπως η βραδυκαρδία, η υποκαλιαμία, αντιαρρυθμικά φάρμακα της ομάδας III και συγγενείς καταστάσεις με μακρό QT^(73,74).

Οι όψιμες μετεκπολώσεις ευνοούνται από ενδοκυττάρια υπερφόρτιση ιόντων ασβεστίου, όπως συμβαίνει σε ενίσχυση της αδρενεργικής δραστηριότητας, ισχαιμία, επαναιμάτωση και τοξικό δακτυλιδισμό^(75,76,77).

2.3. Διαταραχές αγωγής του ερεθίσματος

2.3.1. Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος

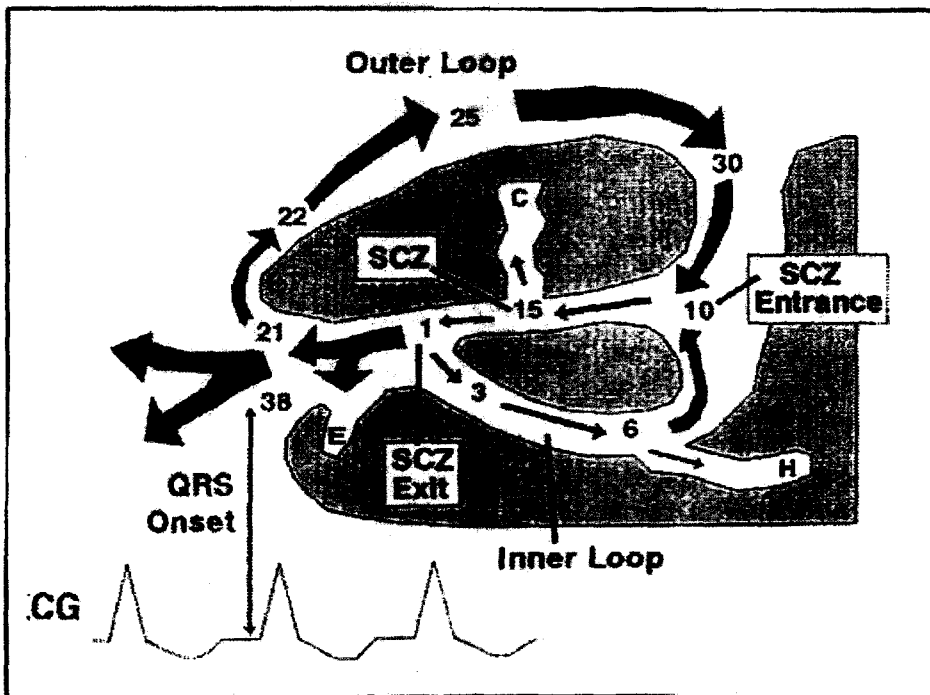
Φυσιολογικά, το ηλεκτρικό ερέθισμα παράγεται στο φλεβόκομβο και αφού εκπολώσει διαδοχικά το κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο σταματά να επεκτείνεται γιατί περιβάλλεται από ανερέθιστο πλέον μυοκάρδιο. Σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, το ερέθισμα μετά τη πλήρη εκπόλωση κόλπων και κοιλιών συνεχίζει τη διαδρομή του διεγείροντας εκ νέου το μυοκάρδιο μετά το τέλος της ανερέθιστης περιόδου του. Η επαναληπτική αυτή διέγερση ονομάζεται επανείσοδος του ερεθίσματος. Απαραίτητες συνθήκες για τη δημιουργία διέγερσης από επανείσοδο είναι η ύπαρξη μιας περιοχής μονοδρομικού αποκλεισμού στην πορεία του ηλεκτρικού ερεθίσματος και η δυνατότητα επέκτασής του από μια άλλη περιοχή με μειωμένη ταχύτητα αγωγής, ώστε επιστρέφοντας αντίδρομα από την οδό του μονοδρομικού αποκλεισμού, να συναντήσει την περιοχή εκκίνησης μετά το τέλος της ανερέθιστης περιόδου της. Ο μονοδρομικός αποκλεισμός προκαλείται είτε από τοπικές διαφορές της ανερέθιστης περιόδου της μεμβράνης⁽⁷⁸⁾, ή από ανομοιογένεια στην εξάπλωση του ερεθίσματος⁽⁷⁹⁾. Ο όρος διατεταγμένη επανείσοδος (ordered reentry) αναφέρεται σε ανατομικό ή λειτουργικό κύκλωμα επανεισόδου με σταθερή εντόπιση και μέγεθος, ενώ ο όρος τυχαία επανείσοδος (random reentry) περιλαμβάνει λειτουργικά κυκλώματα μεταβαλλόμενης εντόπισης και μεγέθους.

Αρρυθμίες που προκαλούνται από μηχανισμό επανεισόδου είναι οι αρρυθμίες των ασθενών με έκτοπα κολποκοιλιακά δεμάτια⁽⁸⁰⁾, η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και η κοιλιακή μαρμαρυγή σε ασθενείς με οξεία ισχαιμία ή επουλωμένο έμφραγμα^(81,82), ο πτερυγισμός και η μαρμαρυγή των κόλπων^(83,84,85), και η παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία⁽⁸⁶⁾. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι το κατ'εξοχήν υπόστρωμα για κοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου και έχει αποτελέσει, λόγω αυτού, και το πρότυπο μελέτης της ΚΤ επανεισόδου σε οργανικό υπόστρωμα⁽¹⁹⁾.

Οι ΚΤ της ισχαιμικής καρδιοπάθειας αποτελούν ένα φάσμα ταχυκαρδιών, που στο ένα άκρο του φάσματος είναι η σταθερή αιμοδυναμικά εμμένουσα μονόμορφη ΚΤ, ενώ στο άλλο άκρο η ΚΜ. Το υπόστρωμα του ενός άκρου, της σταθερής, εμμένουσας, μονόμορφης ΚΤ, εμφανίζεται στην εικόνα 1, όπου έχουμε ένα κύκλωμα επανεισόδου τύπου 8, με μία κεντρική ζώνη βραδείας αγωγής που εμφανίζει είσοδο-κεντρική περιοχή-έξοδο και εξωτερικές διαδρομές που χωρίζονται από την κεντρική

ζώνη από ανερέθιστες περιοχές (χρώματος γκρι)⁽⁸⁷⁾. Το ερέθισμα αδυνατώντας να εκπολώσει τις ανερέθιστες περιοχές, καθώς και τη βραδεία ζώνη, περιβάλλει κυκλωτερώς όλη την περιοχή και εν συνεχεία βρίσκοντας διεγερσιμη τη βραδεία ζώνη από το σημείο εισόδου, εκπολώνει αργά και αυτή, και συνεχίζει εξερχόμενο από το σημείο εξόδου της βραδείας ζώνης, εκπολώνοντας το υπόλοιπο μυοκάρδιο (χρονική σύμπτωση της άφιξης του ερεθίσματος στην έξοδο, με την αρχή του QRS, στην εικόνα 1⁽⁸⁷⁾).

Εικόνα 1. Χρονική σύμπτωση της άφιξης του ερεθίσματος στην έξοδο, με την αρχή του QRS.

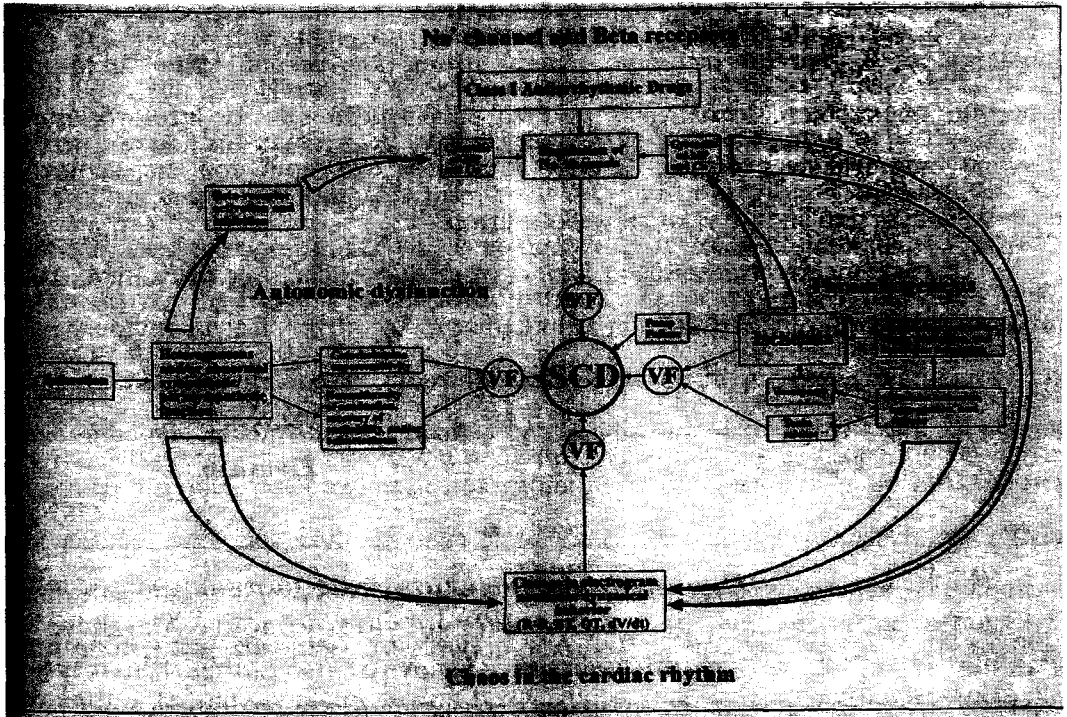


Στην εικόνα 1⁽⁸⁷⁾ έχουμε ένα σκαρίφημα του μηχανισμού της επανεισόδου όπου το κρίσιμο συστατικό είναι η ζώνη βραδείας αγωγής (SCZ). Άλλα συστατικά του κυκλώματος είναι οι εξωτερικές οδοί (Outer Loop), οι εσωτερικές οδοί (Inner Loop) και οι αδιέξοδοι οδοί (E,C,H). Η ζώνη βραδείας αγωγής κατά τη διάρκεια της ταχυκαρδίας εμφανίζει μια είσοδο (SCZ Entrance), μια κεντρική περιοχή (15), και μια έξοδο, η οποία και καθορίζει τη μορφολογία και την έναρξη του QRS, κατά τη διάρκεια της ταχυκαρδίας.

Οι περιοχές που είναι δυνατόν να εμφανίζουν τέτοιες ηλεκτροφυσιολογικές συμπεριφορές βρίσκονται στα όρια μεταξύ υγιούς και νεκρού ιστού, μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Ιστολογικές μελέτες με δείγματα από τις περιοχές αυτές δείχνουν απομονωμένες δέσμες ζώντων κυττάρων στα όρια του εμφράγματος, περιβαλλόμενες από δέσμες νεκρού ινώδους ιστού⁽⁸⁸⁾.

Το κύκλωμα της επανεισόδου μπορεί να είναι σταθερό, έως ανατομικό, αλλά και λειτουργικό, που απαιτεί δηλαδή και κάποιες άλλες συγκυρίες για την ανάπτυξη της ταχυκαρδίας, όπως η αύξηση του συμπαθητικού, παροδική ισχαιμία, αύξηση παροδική της τμηματικής τοιχωματικής τάσης, καταστάσεις δηλαδή που μεταβάλλουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου. Όσο πιο σταθερό, μόνιμο και ανεξάρτητο από άλλες επιδράσεις είναι το κύκλωμα, όσο δηλαδή πιο ανατομικά καθορισμένο είναι, τόσο πιο σταθερή, μονόμορφη και πανομοιότυπη εμφανίζεται η ταχυκαρδία. Απεναντίας όσο η εμφάνιση του κυκλώματος εξαρτάται από άλλους παράγοντες, τόσο πιο ασταθής είναι η ταχυκαρδία ως προς τη μορφή της και τη συχνότητα της και πιο εύκολα εκφυλίζεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Το υπόστρωμα της κοιλιακής μαρμαρυγής δεν είναι δυνατόν να καθορισθεί με ακρίβεια γιατί είναι πολυπαραγοντικό, δηλαδή μία σειρά παραγόντων (συνθηκών) πρέπει να συνυπάρξουν, με συγκεκριμένη αλλά άγνωστη και κάθε φορά διαφορετική διαδοχή, που απαιτείται η προσέγγιση μέσω της θεωρίας του χάους, για την εμφάνισή της. Η εικόνα 2⁽⁸⁹⁾ είναι μια προσέγγιση του υποστρώματος της ΚΜ με τους γνωστούς έως σήμερα παράγοντες-συνθήκες που ενέχονται στην ανάπτυξη της ΚΜ.



Εικόνα 2. Προσέγγιση του υποστρώματος της ΚΜ με τους γνωστούς έως σήμερα παράγοντες-συνθήκες που ενέχονται στην ανάπτυξη της ΚΜ(η προσέγγιση μέσω της θεωρίας του χάους)⁽⁸⁹⁾.

Οι διαφορές μεταξύ των δύο άκρων του φάσματος των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, της σταθερής μονόμορφης εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας από τη μια μεριά και της κοιλιακής μαρμαρυγής από την άλλη, τόσο στο επίπεδο του ακριβούς υποστρώματος, όσο και στο μηχανισμό αυτό καθ' αυτό της αρρυθμίας, δείχνουν ότι πρόκειται για δύο τελείως διαφορετικές οντότητες. Οι ενδιάμεσες μορφές, όπως η ασταθής μονόμορφη εμμένουσα ΚΤ, ο κοιλιακός πτερυγισμός και η πολύμορφη ΚΤ έχουν χαρακτηριστικά άλλοτε λιγότερα και άλλοτε περισσότερα από τα δυο άκρα, και κυρίως τη σταθερή, σχεδόν ανατομική επανείσοδο, του ενός και το πολυπαραγοντικό, απρόβλεπτο και τυχαίο του άλλου. Είναι χαρακτηριστικό ότι το φαινόμενο που εισάγει είτε την ΚΜ είτε την ΚΤ με συχνότητα 220σφ/λεπτό είναι το ίδιο, μια έκτακτη κοιλιακή συστολή, αναπληρωματική παύλα με κοιλιακή συστολή διαφυγής και R on T έκτακτη που εισάγει την κοιλιακή ταχυαρρυθμία.

2.4. Μικτές διαταραχές παραγωγής και μετάδοσης

2.4.1. Παρασυστολία

Ένας έκτοπος βηματοδότης είναι δυνατόν να προστατεύεται από την υπερκέραση ρυθμού του πρωτεύοντα βηματοδότη, αν περιβάλλεται από μια ζώνη κατεσταλμένου ιστού που έχει μερικά εκπολωθεί και προκαλεί αποκλεισμό εισόδου. Μέσα σ' αυτή τη ζώνη της μειωμένης διεγερσιμότητας, η ένταση ενός φλεβοκομβικού ερεθίσματος ελαττώνεται σε τέτοιο βαθμό ώστε δεν μπορεί να φθάσει στις αυτοματικές ίνες. Οι ιδιότητες αυτής της ζώνης πρέπει να είναι ασύμμετρες, με την έννοια ότι η αγωγή προς τα έξω να είναι δυνατή, έστω και διαλείπουσα⁽⁹⁰⁾.

2.5. Μηχανοηλεκτρική σύζευξη

Όπως προαναφέρθηκε οι διαταραχές παραγωγής και μετάδοσης του ηλεκτρικού ερεθίσματος είναι οι δύο κύριοι γνωστοί μηχανισμοί αρρυθμογένεσης. Τα τελευταία χρόνια στην προσπάθεια να εξηγηθεί γιατί ασθενείς με διατεταμένη καρδιά είναι πιο επιρρεπείς σε σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες, μελετήθηκε η επίδραση που μπορούν να έχουν μεταβολές της μηχανικής φόρτισης του μυοκαρδίου πάνω στις ηλεκτρικές ιδιότητες του και ο πιθανός ρόλος τους στην πρόκληση αρρυθμιών.

Είχε επισημανθεί πριν από αρκετές δεκαετίες ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ μυοκαρδιακής διάτασης⁽⁹¹⁾ ή αρτηριακής πίεσης⁽⁹²⁾ και κοιλιακών εκτάκτων συστολών, χωρίς όμως η σχέση αυτή να διερευνηθεί συστηματικά. Πιο πρόσφατα, μετά την παρατήρηση του Stauch⁽⁹³⁾ σε απομονωμένες καρδιές βατράχων σύμφωνα με την οποία η διάρκεια του διαστήματος QT είναι μεγαλύτερη κατά την ισομετρική συστολή σε σύγκριση με την ισοτονική, μια σειρά μελετών απέδειξαν τη λειτουργία ενός ανατροφοδοτικού μηχανισμού μεταξύ μυοκαρδιακής συστολής και ηλεκτρικής διέγερσης. Σήμερα, στον όρο ανάδραση σύσπασης-διέγερσης ή μηχανοηλεκτρική ζεύξη περιλαμβάνονται οι μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του μυοκαρδίου που προκαλούνται από (ή ακολουθούν) μεταβολές της μηχανικής

φόρτισης⁽⁹⁴⁾. Οι ηλεκτροφυσιολογικές αυτές μεταβολές παρατηρήθηκαν αρχικά σε παρασκευάσματα μυοκαρδιακού ιστού^(64,91), αργότερα σε απομονωμένες ακέραιες καρδιές^(94,95,96) και στη συνέχεια in vivo, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους^(97,98).

Οι ηλεκτροφυσιολογικές παράμετροι που μελετήθηκαν περισσότερο είναι η διάρκεια της αναπόλωσης των κοιλιών εκφρασμένης είτε σαν μονοφασικό δυναμικό ενεργείας ή σαν ανερέθιστη περίοδος ή σαν ηλεκτροκαρδιογραφικό διάστημα QT. Η μηχανική φόρτιση του μυοκαρδίου είτε με τη μορφή της μυοκαρδιακής διάτασης ή με αύξηση της αρτηριακής πίεσης μεταβάλλει τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές, αν και υπάρχει ασυμφωνία για το είδος της μεταβολής (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Επίδραση της μηχανικής φόρτισης στη διάρκεια της αναπόλωσης (ανερέθιστη περίοδος ή μονοφασικό δυναμικό ενεργείας ή διάστημα QT).⁽¹¹⁾

Επιμήκυνση	Χωρίς μεταβολή	Βράχυνση
Benditt	Dominguez	Calkins
Coulshed	Hansen	Coulshed
Denardo	Sideris	Dean
Gornick		Franz
Klein		Lab
Taggart		Lerman
Yano		Levine
		Martin
		Reiter
		Spear
		Suton
		Taggart
		Yamashita

Μια άλλη ηλεκτροφυσιολογική παράμετρος που έχει μελετηθεί (αν και σε πολύ μικρότερη έκταση) σε σχέση με τη μηχανική φόρτιση είναι η ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος. Όπως και για τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας, τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών δεν είναι ομόφωνα. Συγκεκριμένα, οι Reiter και συν.⁽⁹⁹⁾ δεν βρήκαν μεταβολή του χρόνου αγωγής προκαλώντας οξεία κοιλιακή διάταση σε απομονωμένες καρδιές κουνελιών, οι Spear και Moore⁽¹⁰⁰⁾ διατείνοντας τον απομονωμένο κοιλιακό μυ ποντικών προκάλεσαν μείωση της ταχύτητας αγωγής, ενώ αντίθετα, οι Dominguez και Fozzard⁽¹⁰¹⁾ τεντώνοντας τις ίνες Purkinje προκάλεσαν αύξηση της ταχύτητας αγωγής.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι μεταβολές της μηχανικής φόρτισης προκαλούν αντίστοιχες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές δεν είναι γνωστός. Η πιθανότερη ερμηνεία βασίζεται στη θεωρία των Hansen και συν.⁽⁶⁷⁾ σύμφωνα με την οποία στο μυοκάρδιο υπάρχουν διάλυτοι ιόντων που ενεργοποιούνται όταν οι μυοκαρδιακές ίνες διαταθούν παροδικά κατά την πρώιμη διαστολική περίοδο (stretch receptors). Η ενεργοποίηση των διαύλων αυτών προκαλεί αρρυθμίες με μηχανισμό που δεν έχει διευκρινισθεί, ενώ η δράση τους αναστέλλεται με γαδολίνιο. Το γαδολίνιο είναι ανταγωνιστής των διαύλων ασβεστίου, φαίνεται όμως ότι η ανασταλτική δράση του στους τασεο-ευαίσθητους διαύλους ασκείται με άλλο μηχανισμό δεδομένου ότι δεν παρατηρήθηκε ανάλογη δράση και στους άλλους γνωστούς ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, τη νιφεδιπίνη και τη βεραπαμίλη. Παρ' όλα αυτά ο ρόλος των ιόντων ασβεστίου στη μηχανοηλεκτρική σύζευξη πιστεύεται ότι είναι σημαντικός⁽¹⁰²⁾.

Η κλινική σημασία της μηχανοηλεκτρικής σύζευξης απέχει πολύ από το να θεωρηθεί ξεκαθαρισμένη. Η παθολογική κατάσταση στην οποία υπάρχουν ενδείξεις ότι η μηχανοηλεκτρική σύζευξη συμμετέχει στη πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών είναι η καρδιακή ανεπάρκεια είτε αυτή οφείλεται σε σφαιρική είτε σε τμηματική μείωση της κοιλιακής συσπαστικότητας. Πειραματικές εργασίες τόσο σε απομονωμένο καρδιακό μυ όσο και σε ακέραιη καρδιά έδειξαν ότι μεταβολές της μηχανικής φόρτισης του μυοκαρδίου ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια μεταβάλλουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και προκαλούν μετεκπολώσεις. Πιο συγκεκριμένα, η κλιμακωτή διάταση του καρδιακού μυ βραχύνει το δυναμικό ενεργείας και προκαλεί αυτόματες μετεκπολώσεις αυξανόμενης έντασης μέχρι να εμφανιστεί αυτόματα δραστηριότητα^(64,94,103-107). Επίσης, η οξεία αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας της καρδιάς χοίρων βραχύνει τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας⁽¹⁰⁸⁾, ενώ η απόφραξη της πνευμονικής

αρτηρίας σκύλων προκαλεί μετεκπολώσεις που αυξάνονται προοδευτικά μέχρι τον ουδό πρόκλησης αυτόματων κοιλιακών εκτακτοσυστολών⁽¹⁰⁷⁾.

Όσον αφορά την ανθρώπινη καρδιά, η μείωση του μεταφορτίου με νιτρώδες αμύλιο σε υγιείς εθελοντές προκάλεσε παράταση του διαστήματος QT⁽¹⁰⁹⁾, ενώ αντίθετα η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας κατά τη διαδερμική βαλβιδοπλαστική της πνευμονικής προκαλεί βράχυνση του δυναμικού ενεργείας⁽⁹⁷⁾. Επίσης, μελέτη σε ασθενείς αποσυνδεδεμένους από την εξωσωματική κυκλοφορία μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη⁽⁹⁸⁾ έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της διάρκειας του μονοφασικού δυναμικού ενεργείας της αριστερής κοιλίας. Όσο υψηλότερη η αρτηριακή πίεση τόσο βραχύτερη η διάρκεια του μονοφασικού δυναμικού ενεργείας και αντιστρόφως. Μεταγενέστερη μελέτη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαγνωστικό καθετηριασμό για τον έλεγχο στεφανιαίας νόσου⁽¹¹⁰⁾, έδειξε ότι μεταβολές της μηχανικής φόρτισης της καρδιάς με τη δοκιμασία Valsalva μεταβάλλουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας συχνά σε διαφορετική κατεύθυνση σε ασθενείς με τμηματική δυσκίνησία συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική συσπαστικότητα. Οι μεταβολές αυτές είναι μια δυνητική αρρυθμογόνος αιτία προκαλώντας ηλεκτρική ανομοιογένεια του μυοκαρδίου κατά τη φάση της αναπόλωσης και ευνοώντας τη δημιουργία κυκλώματος επανεισόδου. Μια μελέτη στεφανιαίων ασθενών έδειξε ότι η παρουσία τμηματικών διαταραχών του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας, προδιαθέτει στην εμφάνιση κοιλιακών έκτοπων παλμών κατά τη διάρκεια αύξησης της συστολικής αορτικής πίεσης, πιθανά λόγω ηλεκτροφυσιολογικής και μηχανικής ανομοιογένειας⁽¹¹¹⁾.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΣΧΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΑΡΡΥΘΜΙΩΝ⁽¹¹²⁾

Η μελέτη Framingham το 1969 έδειξε ότι υπέρτασικοί ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας έχουν πολλαπλάσιο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου συγκριτικά με ασθενείς με ανάλογη αύξηση της αρτηριακής πίεσης χωρίς υπερτροφία⁽¹¹³⁾. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν υψηλή συχνότητα συμπλόκων κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με τα χαρακτηριστικά αυτά^(114,115). Ενδιαφέρουσα εξαίρεση στο ομόφωνο σχεδόν συμπέρασμα ότι η κοιλιακή υπερτροφία ευνοεί την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών αποτέλεσε η μελέτη των James και Jones σε υπέρτασικά και νορμοτασικά ποντίκια⁽¹¹⁶⁾. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας προστατεύει το μυοκάρδιο από την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όταν τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του πλάσματος είναι φυσιολογικά. Αντίθετα, όταν το κάλιο και το μαγνήσιο είναι χαμηλά, η υπερτροφία αυξάνει σημαντικά την επιρρέπεια του κοιλιακού μυοκαρδίου για την ανάπτυξη αρρυθμιών. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η κοιλιακή υπερτροφία ευνοεί την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών δεν είναι γνωστοί, ορισμένοι όμως παράγοντες που συνοδεύουν την υπερτροφία είναι δυνητικά αρρυθμογόνους. Συγκεκριμένα η πάχυνση των μυοϊνιδίων και η διάμεση ίνωση που ανευρίσκονται συχνά στην ιστολογική εξέταση δημιουργούν συνθήκες κατάλληλες για τη ανάπτυξη αρρυθμιών από επανείσοδο, ενώ η ελάττωση της στεφανιαίας εφεδρείας που προκαλεί η υπερτροφία και η επακόλουθη μυοκαρδιακή ισχαιμία ευνοούν την ανάπτυξη αρρυθμιών τόσο με μηχανισμό επανείσοδου όσο και με αύξηση του αυτοματισμού. Τέλος, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που συνοδεύουν συχνά τη λήψη διουρητικών φαρμάκων είναι ένας ακόμη γνωστός αρρυθμογόνος παράγοντας⁽¹¹⁷⁾, αν και αυτό αμφισβητείται από αρκετούς ερευνητές^(118,119,120).

Μια διαφορετική θεώρηση της σχέσης αρτηριακής πίεσης και κοιλιακών αρρυθμιών περιλαμβάνει την επίδραση της οξείας αύξησης της πίεσης στην έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα του κοιλιακού μυοκαρδίου. Το 1985 η ερευνητική ομάδα της Θεραπευτικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα πειραματιζόμενη σε

φυσιολογικούς αναισθητοποιημένους σκύλους έδειξε ότι η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης με μηχανικά ή φαρμακευτικά μέσα προκαλεί έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα^(8,9). Η δραστηριότητα αυτή συνίσταται αρχικά σε έκτακτες κοιλιακές συστολές με μακρύ συζευκτικό διάστημα, ενώ σε υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης προκαλείται κοιλιακή ταχυκαρδία με σχετικά βραδεία συχνότητα. Στην αντίθετη κατεύθυνση, η μείωση της αρτηριακής πίεσης μείωσε και τελικά ανέστειλε την έκτοπη δραστηριότητα που προκλήθηκε είτε με αύξηση της πίεσης ή με απολίνωση στεφανιαίας αρτηρίας^(121,122). Η ίδια ερευνητική ομάδα προκαλώντας μηχανική στένωση της αορτής σε πειραματόζωα έδειξε ότι η αρρυθμογόνος επίδραση της πίεσης δεν οφείλεται σε αντανακλαστικό μηχανισμό που ενεργοποιείται από την αύξηση της αορτικής πίεσης, αλλά ασκείται στο μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας⁽¹²²⁾. Ανάλογη αρρυθμογόνος επίδραση της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης αποδείχθηκε και για τη δεξιά κοιλία κατά τη διάρκεια διαδερμικής βαλβιδοπλαστικής της πνευμονικής βαλβίδας⁽¹²³⁾. Η φάση του καρδιακού κύκλου κατά την οποία η αύξηση της πίεσης δρα αρρυθμογόνα όπως δείχθηκε με πειραματικές μελέτες είναι η συστολική⁽¹²²⁾, αν και ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές έχουν προκληθεί τόσο κατά τη συστολική όσο και κατά τη διαστολική φόρτιση των κοιλιών. Ο μηχανισμός με τον οποίο η αύξηση της πίεσης προκαλεί αρρυθμίες δεν είναι γνωστός. Είναι πιθανό ότι οι αρρυθμίες αυτές είναι εκδήλωση του φαινομένου της μηχανοηλεκτρικής σύζευξης που ενεργοποιείται άμεσα με τη φόρτιση πίεσης της αριστερής κοιλίας και όχι μέσω αύξησης του προφορτίου⁽¹²⁴⁾. Πάντως, φαίνεται ότι οι αρρυθμίες αυτές δεν οφείλονται σε μυοκαρδιακή ισχαιμία δεδομένου ότι η στεφανιαία ροή ήταν μεγάλη κατά τη διάρκεια αρρυθμιών που προκλήθηκαν με τεχνητή στένωση αορτής σε πειραματόζωα⁽¹²¹⁾. Η αναστολή με προπρανολόλη των β-αδρενεργικών υποδοχέων σε πειραματόζωα δεν ανέστειλε αλλά περιόρισε την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁽¹²⁵⁾. Η επίδραση αυτή ήταν τόσο έμμεση (περιορίζοντας το βαθμό αύξησης της αρτηριακής πίεσης) όσο και άμεση, αφού μειώθηκε ο αριθμός των κοιλιακών εκτακτοσυστολών για κάθε επίπεδο αρτηριακής πίεσης. Η δράση της προπρανολόλης θεωρήθηκε από τους ερευνητές σαν μη ειδική αντιαρρυθμική και όχι σαν ένδειξη αδρενεργικού μηχανισμού των αρρυθμιών, δεδομένου ότι η δόση του φαρμάκου ήταν αρκετή για πλήρη συμπαθητική αναστολή και θα αναμενόταν πλήρης καταστολή αδρενεργικής αιτιολογίας αρρυθμιών. Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση σε σχέση με τις κοιλιακές αρρυθμίες που προκαλούνται από την οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης είναι ότι

η τελευταία αυξάνει τον ουδό πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής, πιθανώς μέσω αντανακλαστικής μείωσης του τόνου του συμπαθητικού⁽¹²⁶⁾.

Η κλινική σημασία των αρρυθμιών που προκαλούνται από αύξηση της αρτηριακής πίεσης δεν είναι γνωστή. Λίγες είναι οι κλινικές μελέτες που ασχολήθηκαν με τις κοιλιακές αρρυθμίες αυτού του μηχανισμού ενώ δεν υπάρχουν μελέτες σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου, όπως οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Οι Σιδερής και συν. μελέτησαν την επίδραση των οξειών μεταβολών της αρτηριακής πίεσης σε 24 ασθενείς⁽¹⁰⁾. Έντεκα⁽¹¹⁾ από τους ασθενείς της μελέτης είχαν ήδη έκτακτες κοιλιακές συστολές που ελαττώθηκαν σημαντικά μετά από μείωση της αρτηριακής πίεσης με ενδοφλέβια χορήγηση νιτροπροσσικού νατρίου. Οι υπόλοιποι 13 ασθενείς της μελέτης (χωρίς έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα κατά τη βασική εξέταση) υποβλήθηκαν σε ενδοφλέβια έγχυση μεταραμινόλης μέχρις ότου η συστολική πίεση ανήλθε σε 200mmHg ή εμφανιζόταν οποιαδήποτε έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα. Δώδεκα από τους ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον μία έκτακτη κοιλιακή συστολή, ενώ ο αριθμός των έκτοπων κοιλιακών συμπλεγμάτων ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με ιστορικό οργανικής καρδιοπάθειας ή προκάρδιων παλμών. Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε τη σχέση αρτηριακής πίεσης και κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με ιστορικό έκτακτων κοιλιακών συστολών, χρησιμοποιώντας 24ωρη συνεχή ταυτόχρονη περιπατητική (Holter) καταγραφή του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης⁽¹²⁷⁾. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι αυτόματες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης συχνά συνοδεύονται από αύξηση των εκτάκτων συστολών που τείνουν να συνεχίζονται παρά τη μείωση της πίεσης. Επίσης, ότι η αντιϋπερτασική θεραπεία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των εκτάκτων συστολών, συμπέρασμα που ενισχύθηκε και από άλλη εργασία της ίδιας ερευνητικής ομάδας⁽¹²⁸⁾.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

4.1.Γενικά

Ο όρος οξειδωτικό stress χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια για να περιγράψει την επιβλαβή επίδραση μορίων με οξειδοαναγωγικές ιδιότητες στα διάφορα βιολογικά συστήματα. Όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, το οξειδωτικό stress κατέχει σημαντική θέση στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης και στην παθογένεια της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και της καρδιακής ανεπάρκειας⁽¹²⁹⁾.

4.2.Ορισμός του οξειδωτικού stress

Ο όρος *οξειδωτικό stress* αναφέρεται στην υπερβολική παραγωγή δυνητικά βλαβερών μορίων, τα οποία παράγονται στα πλαίσια των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων του μεταβολισμού των κυττάρων [Εικόνα 3⁽¹⁴³⁾]. Τα τελευταία χρόνια ο όρος οξειδωτικό stress είναι συνυφασμένος με την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου.

Επίσης μια άλλη προσέγγιση του οξειδωτικού stress είναι αυτή που το συνδέει με τα προϊόντα της αντίδρασης του O_2^- με άλλα μόρια, ως επί το πλείστον διάφορες ρίζες όπως το ανιόν του υδροξυλίου (HO^-), το ανιόν του νιτρικού οξέος (NO_3^-) κ.α. Έτσι, είναι κατανοητό ότι ο όρος οξειδωτικό stress δεν αναφέρεται σε μια υπέρ το δέον οξειδωτική κατάσταση του οργανισμού. Έχει όμως συνδεθεί με την πραγμάτωση διαφόρων οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό μεγάλων ποσοτήτων ουσιών δυνητικά καταστροφικών για τα κύτταρα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

4.1.Γενικά

Ο όρος οξειδωτικό stress χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια για να περιγράψει την επιβλαβή επίδραση μορίων με οξειδοαναγωγικές ιδιότητες στα διάφορα βιολογικά συστήματα. Όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, το οξειδωτικό stress κατέχει σημαντική θέση στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης και στην παθογένεια της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και της καρδιακής ανεπάρκειας⁽¹²⁹⁾.

4.2.Ορισμός του οξειδωτικού stress

Ο όρος *οξειδωτικό stress* αναφέρεται στην υπερβολική παραγωγή δυνητικά βλαβερών μορίων, τα οποία παράγονται στα πλαίσια των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων του μεταβολισμού των κυττάρων [Εικόνα 3⁽¹⁴³⁾]. Τα τελευταία χρόνια ο όρος οξειδωτικό stress είναι συνυφασμένος με την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου.

Επίσης μια άλλη προσέγγιση του οξειδωτικού stress είναι αυτή που το συνδέει με τα προϊόντα της αντίδρασης του O_2^- με άλλα μόρια, ως επί το πλείστον διάφορες ρίζες όπως το ανιόν του υδροξυλίου (HO^-), το ανιόν του νιτρικού οξέος (NO_3^-) κ.α. Έτσι, είναι κατανοητό ότι ο όρος οξειδωτικό stress δεν αναφέρεται σε μια υπέρ το δέον οξειδωτική κατάσταση του οργανισμού. Έχει όμως συνδεθεί με την πραγμάτωση διαφόρων οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό μεγάλων ποσοτήτων ουσιών δυνητικά καταστροφικών για τα κύτταρα.

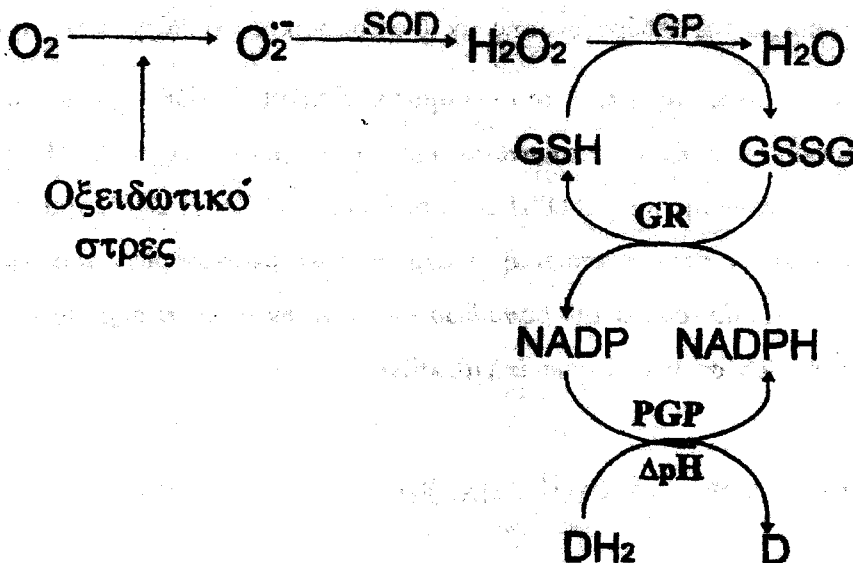
4.3. Οξειδωτικό stress και αθηροσκλήρυνση

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το οξειδωτικό stress προάγει τη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης είναι:

- A) Η ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO
- B) Η οξείδωση της LDL χοληστερόλης
- Γ) Η άμεση τοξική δράση επί των κυτταρικών μεμβρανών και των οργανυλίων των κυττάρων
- Δ) Η προαγωγή της φλεγμονής

Υπάρχει σήμερα πληθώρα ερευνητικών δεδομένων που συνδέουν το οξειδωτικό stress με τους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου.

Εικόνα 3. Η αλληλουχία των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων οι οποίες προκαλούνται από το οξειδωτικό stress⁽¹⁴³⁾.



4.4. Οξειδωτικό stress και παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο

Η υπερβολική παραγωγή ριζών οξυγόνου φαίνεται να εμπλέκεται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η οποία παρατηρείται σε διάφορες παθήσεις ή καταστάσεις που παραδοσιακά θεωρούνται κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Έχει παρατηρηθεί ότι υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στα πειραματόζωα αυξάνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου οξειδάση της ξανθίνης, και κατ' επέκταση την παραγωγή ριζών οξυγόνου. Η κατάσταση αυτή αναστρέφεται με την διόρθωση της υπερχοληστερολαιμίας⁽¹³⁰⁾. Η αυξημένη αυτή παραγωγή ριζών οξυγόνου δεν παρατηρείται αν αφαιρεθεί το αγγειακό ενδοθήλιο. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει σαφώς την ενδοθηλιακή προέλευση των ανιόντων του υπεροξειδίου στην υπερχοληστερολαιμία. Με βάση τα δεδομένα αυτά οι ερευνητές πιστεύουν ότι στα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρυνσης τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν το βασικό τόπο παραγωγής ανιόντων υπεροξειδίου. Σε πιο προχωρημένα στάδια της αθηροσκλήρυνσης, φαίνεται ότι άλλα κύτταρα όπως τα μακροφάγα και οι λείες μυϊκές ίνες, αποτελούν το βασικό τόπο παραγωγής ριζών οξυγόνου⁽¹³¹⁾. Εξάλλου, τμήματα του μορίου της οξειδωμένης LDL όπως η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη διεγείροντας την πρωτεϊνική κινάση C, αυξάνουν την παραγωγή ριζών οξυγόνου από όλο το αγγειακό τοίχωμα⁽¹³¹⁾. Στον αντίποδα των απόψεων, σε μια σημαντική έρευνα οι Peterson και συν.⁽¹³²⁾ έδειξαν ότι παρά την αύξηση του οξειδωτικού stress κατά την υπερχοληστερολαιμία, η παραγωγή NO αυξάνεται. Οι ερευνητές αυτοί μελέτησαν το μηχανισμό των μεταβολών της δραστηριότητας της eNO συνθετάσης, η οποία βρίσκεται εντός κυστιδίων του κυτταροπλάσματος, των λεγομένων καβεολίων. Τα κυστίδια αυτά είναι πλούσια σε σφιγγομυελίνη, χοληστερόλη και μια πολύ σημαντική πρωτεΐνη την καβεολίνη η οποία συνδέεται με την eNO συνθετάση. Η παραγωγή NO εξαρτάται από τον βαθμό σύνδεσης της eNO συνθετάσης με την καβεολίνη. Κατά την υπερχοληστερολαιμία, διαπιστώθηκε ότι αυξάνεται η σύνδεση της καβεολίνης με την eNO συνθετάση, ενώ το οξειδωτικό stress βρέθηκε να ελαττώνει τη σύνδεση αυτή. Στη μελέτη αυτή καταδείχτηκε για πρώτη φορά ότι το οξειδωτικό stress αναστέλλει το σχηματισμό της καβεολίνης ενώ διασπά και τη σύνδεση της eNO συνθετάσης με την καβεολίνη. Η αύξηση της παραγωγής NO κατά την υπερχοληστερολαιμία

αποδόθηκε από τους ερευνητές στην υπερίσχυση του μηχανισμού της αύξησης της σύνδεσης της NO συνθετάσης με την καβεολίνη.

Έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η οποία βελτιώνεται στους υπερτασικούς ασθενείς τόσο με βραχυπρόθεσμη⁽¹³³⁾ όσο και με μακροπρόθεσμη χορήγηση βιταμίνης C⁽¹³⁴⁾. Ο μηχανισμός είναι και εδώ η κατανάλωση του NO από την αυξημένη παραγωγή ριζών οξυγόνου. Κάποιοι ερευνητές όμως διαπίστωσαν ότι η υπέρταση σε κάποια πειραματόζωα συνδεόταν με την ελαττωμένη παραγωγή NO η οποία οφειλόταν σε ελαττωμένη έκφραση και δραστηριότητα του ενζύμου γουανιλοκυκλάση, το οποίο εμπλέκεται στη διαδικασία παραγωγής NO⁽¹³⁵⁾.

Όσον αφορά στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η οποία παρατηρείται στο σακχαρώδη διαβήτη, φαίνεται ότι συνδέεται με αυξημένη παράγωγή ριζών οξυγόνου από το αγγειακό ενδοθήλιο καθότι η χορήγηση SOD σε υπεργλυκαιμικά πειραματόζωα, βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^(131,136,137). Εξάλλου, αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της οξειδωμένης LDL μέσω αύξησης του επιπέδου των ριζών οξυγόνου^(138,139). Πάντως, η βασική πηγή παραγωγής των ριζών οξυγόνου στους διαβητικούς δεν έχει απολύτως διευκρινισθεί. Μια μελέτη φαίνεται να θεωρεί πολύ σημαντικό το σύστημα της NADH οξειδάσης⁽¹⁴⁰⁾.

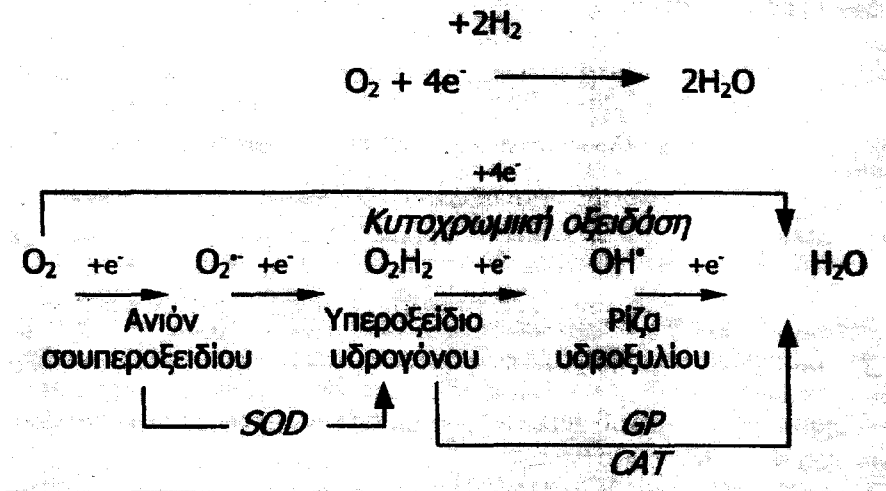
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ

5.1. Γενικά ⁽¹⁴¹⁾

Άτομα ή μόρια μ' ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική στιβάδα τους ονομάζονται ελεύθερες ρίζες. Η κατάσταση αυτή είναι συνήθως ασταθής και υπάρχει τάση είτε ν' αποβληθεί το μονό ηλεκτρόνιο ή να προσληφθεί άλλο ένα, ώστε να αποτελέσουν τα δύο ένα ζεύγος. Υπενθυμίζεται ότι η απόδοση ηλεκτρονίων ονομάζεται οξειδωση, ενώ η πρόσληψή τους αναγωγή. Η τάση αυτή των ελεύθερων ριζών ν' αποδίδουν ή να προσλαμβάνουν ηλεκτρόνια, να οξειδώνονται δηλαδή (ανάγοντας κάποιο άλλο άτομο ή μόριο) ή να ανάγονται (οξειδώνοντας δηλαδή κάποιο άλλο άτομο ή μόριο) κάνει συνήθως πολύ δραστικές τις ελεύθερες ρίζες, έτοιμες να ενωθούν με άλλα άτομα ή μόρια. Κανονικά το άτομο του υδρογόνου έχει ένα τέτοιο ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική του στιβάδα. Γι' αυτό το υδρογόνο, τείνοντας να παραχωρήσει το ηλεκτρόνιο στους γείτονές του, είναι ισχυρή αναγωγική ουσία.

Ένα μόριο οξυγόνου παίρνει κανονικά 4 ηλεκτρόνια (από το υδρογόνο) και γίνεται νερό [Εικόνα 4⁽¹⁴¹⁾].



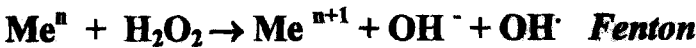
Εικόνα 4. Κανονική και βαθμιαία (με παραγωγή δραστικών μορφών) αναγωγή του O₂ σε H₂O. SOD= δισμουτάση σουπεροξειδίου. GP= γλουταθειόνη. CAT= καταλάση⁽¹⁴¹⁾.

Η αντίδραση αυτή στον οργανισμό γίνεται τελικά με τη δράση της κυτοχρωμικής οξειδάσης. Είναι όμως ενδεχόμενο τα 4 ηλεκτρόνια να προσλαμβάνονται βαθμιαία, ένα-ένα, δημιουργώντας ενδιάμεσες ενώσεις που μερικές τους είναι ελεύθερες ρίζες. Αυτές είναι το ανιόν του σουπεροξειδίου, το υπεροξειδίο του υδρογόνου (που δεν είναι ελεύθερη ρίζα) και η ρίζα υδροξυλίου. Οι ελεύθερες ρίζες συμβολίζονται με μια κουκίδα. Οι ενδιάμεσες αυτές ενώσεις είναι πολύ δραστικές οξειδωτικές ουσίες και γι' αυτό δεν παραμένουν για πολύ. Η πιο δραστική (και πιο τοξική γι' αυτό) είναι η ρίζα υδροξυλίου $\text{OH}\cdot$. Περίπου 98% του οξυγόνου ανάγεται σε νερό και περί τα 2% γίνεται ενδιάμεση μορφή. Αυτές οι ενδιάμεσες μορφές έχουν ονομασθεί δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species). Ο Πίνακας 4 δείχνει μερικές από αυτές.

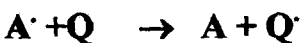
Πίνακας 4: Δραστικές μορφές οξυγόνου	
$\text{O}_2^{\cdot-}$	Ανιόν σουπεροξειδίου
$\text{HO}_2\cdot$	Ρίζα υδροπυροξειδίου
H_2O_2	Υπεροξειδίο υδρογόνου
$\text{OH}\cdot$	Ρίζα υδροξυλίου
$\text{RO}\cdot$	Ρίζα αλκοξειδίου
$\text{ROO}\cdot$	Ρίζα υπεροξειδίου
ROOH	Οργανικό υδροπυροξειδίο
O_3	Όζον
HOCl	Υποχλωριώδες οξύ
NO_2	Διοξειδίο του αζώτου
$\text{NO}\cdot$	Μονοξειδίο του αζώτου

Παράγοντες που αυξάνουν την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου είναι η υπεριώδης και ιονίζουσα ακτινοβολία, η φαγοκυττάρωση, τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος, όπως οι προσταγλανδίνες, η θρομβοξάνη, η λευκοτριένη και η προστακυκλίνη, φάρμακα, όπως η δοξορουβικίνη και η ακεταμινοφαίνη, η ισχαιμία-επαναιμάτωση κλπ.

Ένας σημαντικός τρόπος παραγωγής ελεύθερων ριζών είναι με την παρουσία μετάλλων⁽¹⁴²⁾. Σύμφωνα με την αντίδραση Haber Weiss, δύο σχετικά ήπιες δραστικές μορφές οξυγόνου, το υπεροξείδιο του υδρογόνου και το ανιόν σουπεροξειδίου παράγουν την πολύ τοξική ρίζα υδροξυλίου μαζί με ένα ιόν υδροξυλίου και μοριακό οξυγόνο. Η αντίδραση αυτή όμως δεν γίνεται εύκολα. Η παρουσία ελάχιστης ποσότητας ενός μετάλλου όμως, σιδήρου ή χαλκού, καταλύει αυτή την αντίδραση, καθώς ένα άτομο του μετάλλου προσλαμβάνει ένα ηλεκτρόνιο και, μαζί με υπεροξείδιο του υδρογόνου, παράγει ένα υδροξύλιο και μια ρίζα υδροξυλίου. Στη συνέχεια το μέταλλο αποδίδει το ηλεκτρόνιο σε ένα ανιόν σουπεροξειδίου μετατρέποντάς το σε μοριακό οξυγόνο και είναι έτοιμο να ξαναπροσλάβει νέο ηλεκτρόνιο συνεχίζοντας έτσι την αντίδραση (αντίδραση Fenton).



Ο τερματισμός των ελεύθερων ριζών μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: Είτε μια ρίζα συναντά μια άλλη ρίζα και τα δύο μονά ηλεκτρόνιά τους γίνονται ζεύγος ή η μια ρίζα μεταβιβάζει το μονήρες ηλεκτρόνιό της σε μια άλλη ουσία. Η αρχική ρίζα παύει να είναι ρίζα, γίνεται όμως η νέα ουσία ρίζα κι έτσι αρχίζει μια αλυσιδωτή αντίδραση. Ο πρώτος τρόπος είναι σπάνιος, γιατί οι ελεύθερες ρίζες είναι τόσο δυσεύρετες (αφού ζουν για πολύ λίγο και η συγκέντρωσή τους είναι έτσι χαμηλή) που οι πιθανότητες να συναντήσει η μια την άλλη είναι μικρές. Ο δεύτερος τρόπος είναι ο πιο συχνός. Ενδέχεται η νέα ρίζα που θα παραλάβει το μόνο ηλεκτρόνιο να είναι πιο σταθερή από την αρχική κι έτσι γίνεται κατά κάποιον τρόπο εξουδετέρωση της δραστικής ουσίας.



Αντιοξειδωτικές ουσίες (ή οξυγονο-καθαριστές) θεωρούνται εκείνες που εξουδετερώνουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου. Η δισμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GT) και η καταλάση (CAT) επιταχύνουν την πρόσληψη των ηλεκτρονίων από το οξυγόνο για να σχηματισθεί ύδωρ, παρακάμπτοντας τα στάδια των πολύ τοξικών ριζών. Άλλοι οξυγονοκαθαριστές είναι η Ν-ακετυλοκυστεΐνη, διάφορες βιταμίνες (ή παράγωγά τους), όπως το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), η α-τοκοφερόλη και η β-καροτένη, η αλλοπουρινόλη, η δεσφερριοξαμίνη κλπ. Για την τελευταία θα γίνει ιδιαίτερη μνεία παρακάτω. Η χολερυθρίνη θεωρείται επίσης δραστικός οξυγονοκαθαριστής.

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου διαδραματίζουν σημαντικό φυσιολογικό ρόλο, κυρίως για την άμυνα του οργανισμού. Τα ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα με την οξειδάση NADPH που προάγει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, μπορούν να φονεύουν μικρόβια. Εξάλλου με τις δραστικές μορφές οξυγόνου ελέγχεται η έκφραση γονιδίων που οδηγούν σε διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό ή απόπτωση. Έτσι, με φυσιολογικές δραστικές μορφές οξυγόνου, αν ένα κύτταρο εκτραπεί από το ρόλο του, προτιμάται να αποπέσει μάλλον παρά να γίνει καρκίνος. Η περίσσεια ωστόσο ελεύθερων ριζών οξυγόνου προκαλεί ιστική βλάβη. Οι ιστικές βλάβες που ενδιαφέρουν τον καρδιολόγο αφορούν στην οξείδωση της LDL που θεωρείται ότι αποτελεί την απαρχή της αθηροσκληρωτικής βλάβης και η βλάβη κατά την επαναιμάτωση μετά από μια περίοδο ισχαιμίας⁽¹⁴³⁾.

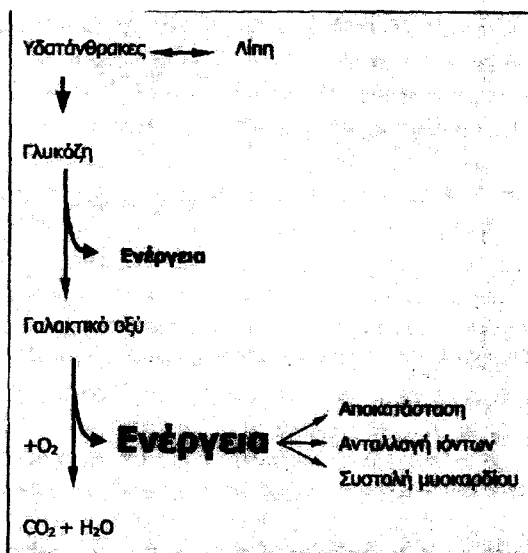
5.2.Ελεύθερες ρίζες και η σημασία τους στο Σύνδρομο Ισχαιμίας-Επαναιμάτωσης

Η πιο σημαντική ίσως από τις ιστικές βλάβες που ενδεχομένως μπορούν να προκληθούν από τις δραστικές μορφές οξυγόνου είναι εκείνη από επαναιμάτωση μετά από μια περίοδο ισχαιμίας. Το μυοκάρδιο παίρνει την ενέργειά του κυρίως από τα λίπη. Τα λίπη διαφέρουν από τους υδατάνθρακες κυρίως στο ότι για κάθε άτομο άνθρακα που υπάρχει στο μόριό τους τα λίπη έχουν περισσότερα υδρογόνα, ενώ οι υδατάνθρακες περισσότερα οξυγόνα. Έτσι η καύση των λιπών απαιτεί περισσότερο οξυγόνο από την καύση των υδατανθράκων. Αν υπάρξει ισχαιμία και ένδεια οξυγόνου, η πρώτη φυσικά αντίδραση του μυοκαρδιακού κυττάρου είναι να εκτρέψει το μεταβολισμό από τα λίπη που απαιτούν πολύ οξυγόνο προς τους υδατάνθρακες. Ο

μεταβολισμός των υδατανθράκων έχει ένα σημαντικό σταθμό, το γαλακτικό οξύ [Εικόνα 5⁽¹⁴¹⁾]. Η διάσπαση των υδατανθράκων ως αυτό το σημείο γίνεται χωρίς να

χρησιμοποιηθεί οξυγόνο. Η ενέργεια που ελευθερώνεται είναι σχετικά λίγη. Μετά το στάδιο του γαλακτικού οξέος, εφόσον υπάρχει οξυγόνο, προχωρεί ο καταβολισμός των υδατανθράκων, ώσπου να μεταβληθούν σε CO_2 και H_2O . Τώρα ελευθερώνεται μεγάλη ποσότητα ενέργειας που χρησιμεύει στην αποκατάσταση όσων ουσιών είχαν διασπασθεί κατά την αναερόβια φάση, στην ανταλλαγή ιόντων με πορεία αντίθετη προς τη διαφορά συγκεντρώσεών τους και στη μυοκαρδιακή συστολή. Η βλάβη που θα προκύψει επομένως, αν συμβεί ισχαιμία, θα αφορά σε 3 τομείς: Μη αντικατάσταση των ενώσεων που καταναλώθηκαν κατά την αναερόβια φάση και τελικά νέκρωση, αρρυθμίες από τη διαταραχή των ιόντων και μείωση της συσταλτικής ικανότητας του μυοκαρδίου.

Εικόνα 5. Σχηματική παράσταση αναερόβιου και αερόβιου μεταβολισμού⁽¹⁴¹⁾.



Ο μόνος λογικός τρόπος να αποτραπεί η βλάβη από ισχαιμία είναι φυσικά να αποκατασταθεί η αιμάτωση του μυοκαρδίου. Και σ' αυτό το σημείο εμφανίζεται το «παράδοξο του οξυγόνου». Η επαναιμάτωση έπειτα από κάποια ώρα (περί τα 20-60 λεπτά) ισχαιμίας όχι μόνο δεν αποκαθιστά τις βλάβες, αλλά και, αρχικά τουλάχιστον, τις επιτείνει. Οι βλάβες από επαναιμάτωση είναι κυρίως: νέκρωση, αρρυθμίες, πρόσκαιρη, αναστρέψιμη μείωση της συσπαστικότητας (απόπληκτο –stunned- μυοκάρδιο) και το φαινόμενο της μη επανααρρώσης, που θεωρείται ότι προκύπτει από

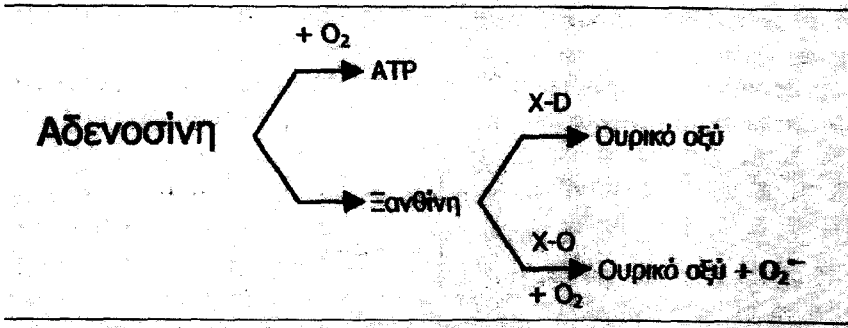
επίδραση της επαναιμάτωσης στο ενδοθήλιο και αφορά στη μη αποκατάσταση της ροής, μολονότι το αγγείο έχει καταστεί βατό.

Δύο είναι κυρίως, οι θεωρίες που προσπαθούν να ερμηνεύσουν τις βλάβες κατά την επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία, η θεωρία των «δραστικών μορφών οξυγόνου» και η θεωρία του «παραδόξου του ασβεστίου». Οι δύο θεωρίες όμως θα πρέπει να κατανοηθούν ως συμπληρωματικές μάλλον παρά ανταγωνιστικές. Ο κύριος παράγοντας που αυξάνει τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου είναι το ασβέστιο. Ωστόσο, κατά την επαναιμάτωση το κυτταρόπλασμα είναι υπερπλήρες από ασβέστιο, αλλά η συσπαστικότητα είναι μειωμένη. Αυτό είναι το παράδοξο του ασβεστίου.

Οι ενδείξεις ότι οι δραστικές μορφές οξυγόνου συμμετέχουν στο μηχανισμό της βλάβης από επαναιμάτωση είναι κυρίως οι ακόλουθες: Πρώτο, οι δραστικές μορφές οξυγόνου είναι πολύ δύσκολο να επισημανθούν, γιατί ακριβώς λόγω της μεγάλης δραστικότητάς τους εξαφανίζονται πολύ γρήγορα. Με υψηλή τεχνολογία όμως, όπως με συντονισμό στροφορμής ηλεκτρονίων (ESR-electron spin resonance) καταδείχθηκε η παρουσία δραστικών μορφών οξυγόνου σε καρδιές αμέσως μετά επαναιμάτωση⁽¹⁴⁴⁾. Δεύτερο, συστήματα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου προκαλούν βλάβη⁽¹⁴⁵⁾ και μάλιστα αυτή η βλάβη είναι όμοια με εκείνη που εμφανίζεται κατά την επαναιμάτωση⁽¹⁴⁶⁾. Τρίτο, η γένεση δραστικών μορφών οξυγόνου συσχετίζεται αντίστροφα προς την αποκατάσταση της λειτουργίας (με πιθανή εξαίρεση τις καρδιακές αρρυθμίες)^(147,148). Τέλος, διάφορα αντιοξειδωτικά ενδέχεται να προλαμβάνουν ή να μετριάζουν τη βλάβη από επαναιμάτωση⁽¹⁴⁸⁾. Τονίζεται, ωστόσο, ότι όλα τα παραπάνω αποτελούν έμμεσες ενδείξεις και όχι αποδείξεις για την αιτιολογική σχέση δραστικών μορφών οξυγόνου και βλάβης από επαναιμάτωση. Η παρουσία δηλαδή δραστικών μορφών οξυγόνου δεν αποκλείεται να αποτελεί απλώς επιφαινόμενο.

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να ερμηνεύσουν τις βιοχημικές διαδικασίες που σχετίζονται με την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και τη βλάβη από επαναιμάτωση. Μια ελκυστική θεωρία είναι της οξειδάσης-αναγωγής της ξανθίνης⁽¹⁴⁹⁾. Η αδενοσίνη είναι ένας μεταβολίτης που ενώνεται με ένα, δύο ή τρία άτομα φωσφόρου για να σχηματίσει τη μονο-, δι- και τρι-, φωσφορική αδενοσίνη (AMP, ADP, ATP, αντίστοιχα), ενώσεις που όσο πιο πολλά άτομα φωσφόρου περιέχουν τόσο πιο πλούσιες είναι σε ενέργεια [Εικόνα 6⁽¹⁴¹⁾].

Εικόνα 6. Σχηματική παράσταση μεταβολισμού αδενοσίνης με παρουσία και απουσία O_2 ⁽¹⁴¹⁾.



Κατά την αναερόβια φάση του μεταβολισμού οι φωσφορικές ενώσεις της αδενοσίνης διασπώνται ελευθερώνοντας αδενοσίνη και προσφέροντας ενέργεια. Κατά την αερόβια φάση οι φωσφορικές ενώσεις της αδενοσίνης αποκαθίστανται απορροφώντας ενέργεια από την καύση του γαλακτικού οξέος. Αν δεν υπάρχει οξυγόνο, η αδενοσίνη περισσεύει και μετατρέπεται σε ξανθίνη. Η τελευταία θα οξειδωθεί τελικά σε ουρικό οξύ που θα αποβληθεί με τα ούρα. Η οξείδωση της αδενοσίνης γίνεται είτε με πρόσληψη οξυγόνου, αν υπάρχει οξυγόνο διαθέσιμο, ή με αφαίρεση υδρογόνου. Το αντίστοιχο ένζυμο, σε παρουσία οξυγόνου δρα σαν ξανθινοξειδάση, και σε απουσία οξυγόνου σαν ξανθιν-αφυδρογονάση. Στην περίπτωση που υπάρχει οξυγόνο, μαζί με το ουρικό οξύ παράγεται και μια δραστική μορφή οξυγόνου, το ανιόν σουπεροξειδίου. Σύμφωνα με τη θεωρία της ξανθίνης λοιπόν, στη φάση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου υπερπαράγεται αδενοσίνη, που δεν επαναχρησιμοποιείται για να παράγει ATP ακριβώς επειδή δεν υπάρχει οξυγόνο. Αν η ισχαιμία διατηρείται, η αδενοσίνη θα εξελιχθεί τελικά σε ουρικό οξύ και το μυοκάρδιο θα υποφέρει από την ανεπάρκεια της ATP. Αν όμως αρθεί η ισχαιμία, η περίσσεια αδενοσίνης, με την προσφορά του οξυγόνου πάλι θα εξελιχθεί σε ουρικό οξύ, αλλά και με παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, που θα επιτείνουν τη βλάβη. Η αληθοφανής αυτή θεωρία κατέπεσε, για το ανθρώπινο μυοκάρδιο τουλάχιστον, καθώς βρέθηκε ότι ξανθιν-οξειδάση δεν υπάρχει στο ανθρώπινο μυοκάρδιο. Δεν αποκλείεται, ωστόσο, να έχει εφαρμογή αυτή η θεωρία για τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση.

Μια άλλη υπόθεση που σχετίζει τις ελεύθερες ρίζες με τη βλάβη από επαναιμάτωση στηρίζεται στη δράση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων. Τα ευαισθητοποιημένα ουδετερόφιλα ενεργοποιούν το ένζυμο NADPH που γεννά O_2^- και H_2O_2 . Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι αν αποκλεισθεί η πρόσφυση των ουδετεροφίλων στην ισχαιμική περιοχή ή αν εκπλυθούν τα ουδετερόφιλα κατά την επαναιμάτωση, μειώνεται η έκταση του εμφράγματος⁽¹⁵⁰⁾.

Μια άλλη υπόθεση είναι η **μιτοχονδριακή**. Τα μιτοχόνδρια είναι το εργαστήριο όπου τελούνται κυρίως οι καύσεις του κυττάρου. Εκεί λοιπόν θα παρατηρηθούν πιο έντονα οι βιοχημικές όψεις της ισχαιμίας και επαναιμάτωσης. Θεωρείται ότι κατά την ισχαιμία/επαναιμάτωση βλάπτεται η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων και παράγονται δραστικές μορφές οξυγόνου που διαρρέουν προς το κυτταρόπλασμα. Παράλληλα βλάπτεται και ο μεταβολισμός του ασβεστίου⁽¹⁵¹⁾.

Οι θεωρίες του **ασβεστίου και των ελεύθερων ριζών** είναι συμπληρωματικές μάλλον, σύμφωνα με τα παραπάνω, παρά ανταγωνιστικές. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου οδηγούν σε υπερφόρτιση του κυτταροπλάσματος με Ca με ποικίλους μηχανισμούς, όπως με επηρεασμό της μεταφοράς Ca διαμέσου του σαρκοπλασματικού δικτύου και της κυτταρικής μεμβράνης, με βλάβη της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια και με μη αναστρεπτή αναστολή της αναερόβιας γλυκόλυσης. Αλλά και η υπερφόρτιση του κυτταροπλάσματος με Ca προκαλεί τη γένεση δραστικών μορφών οξυγόνου προξενώντας βλάβη στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων και ενεργοποιώντας Ca-εξάρτητες πρωτεάσες που δραστηριοποιούν την ξανθιν-οξειδάση.

Από τις εκδηλώσεις της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης οι αρρυθμίες παίρνουν τυπικά τη μορφή κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής ή επιταχυμένου ιδιοκοιλιακού ρυθμού⁽¹⁵²⁾. Οι αιτίες αυτών των αρρυθμιών δεν είναι σαφείς. Αποδίδονται σε υπερφόρτιση με Ca ή σε διέγερση των αδρενεργικών υποδοχέων, σε διαταραχές του α-1-αδρενεργικού συστήματος ή σε διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

5.1.Γενικά

Το οξειδωτικό stress, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεση της αθηροσκληρώσεως, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της παθολογικής συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς επίσης και σε μια ποικιλία άλλων καταστάσεων που επηρεάζουν την εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων⁽¹⁵³⁾. Ο πιο σοβαρός ρόλος του οξειδωτικού stress στο καρδιαγγειακό σύστημα αναφέρεται στην εμπλοκή του στην παθογένεση της αθηροσκληρώσεως.

Είναι σήμερα γνωστό ότι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ένας μεγάλος αριθμός αντιοξειδωτικών συντίθεται στο εσωτερικό του ανθρώπινου σώματος ή λαμβάνεται με τις τροφές. Όλα αυτά τα αντιοξειδωτικά συνθέτουν το αντιοξειδωτικό «αμυντικό» σύστημα με το οποίο ο οργανισμός προστατεύεται από τις βλάβες που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες⁽¹⁵⁴⁾.

Τα αντιοξειδωτικά διακρίνονται σε τρεις κυρίως κατηγορίες⁽¹⁵⁴⁾:

α) Στις αντιοξειδωτικές πρωτεΐνες που δεσμεύουν ιόντα μετάλλων, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο την παραγωγή ελευθέρων υδροξυλοριζών (π.χ. η τρανσφερρίνη για τα ιόντα σιδήρου, η σερουλοπλασμίνη και η αλβουμίνη για τα ιόντα χαλκού κ.ά.)

β) Ενδοκυττάρια αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, των οποίων η αντιοξειδωτική δράση είναι σεληνιο-εξάρτητη. Τα ένζυμα αυτά είναι υπεύθυνα για την προστασία των κυττάρων από τις ενδοκυττάρια παραγόμενες ελεύθερες ρίζες που προκύπτουν από τον κυτταρικό μεταβολισμό.

γ) Εξωκυττάρια αντιοξειδωτικές ουσίες όπως η α-τοκοφερόλη, η β-καροτίνη, η βιταμίνη C και άλλες. Αυτά τα μόρια παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της αθηροσκληρώσεως, αφού προστατεύουν τις λιποπρωτεΐνες από την οξειδωτική

τροποποίηση στον εξωκυττάριο χώρο, παρεμβαίνοντας έτσι ευεργετικά στο σημαντικό αυτό βήμα της παθοφυσιολογίας της αθηρογένεσης.

Πέρα από αυτά τα φυσικά αντιοξειδωτικά, υπάρχει και ένας μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών αντιοξειδωτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη⁽¹⁵⁵⁾. Τέτοια είναι η Ν-ακετυλο-κυστεΐνη, η γλουταθειόνη, η Ν-μερκαπτοπροπιονυλ-γλυκίνη, η καπτοπρίλη, η αλλοπουρινόλη, η προβουκόλη, κάποια λαζαροειδή (π.χ. U-74006F, U-78517F), η υπεροξειδική δισμουτάση και τα μιμητικά της, τα φλαβονοειδή, όπως η εργοθειονίνη και πολλά άλλα. Τα πιο σημαντικά αντιοξειδωτικά σκευάσματα στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων είναι αυτά της βιταμίνης Ε και βιταμίνης C.

5.2. Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)

Η βιταμίνη C είναι το κυριότερο φυσικό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό⁽¹⁵⁴⁾. Δρα ως η πρώτη γραμμή άμυνας απέναντι στο οξειδωτικό stress στο ανθρώπινο σώμα. Όταν ένα μόριο βιταμίνης C εξουδετερώνει μια ελεύθερη ρίζα μεταπίπτει στην οξειδωμένη της μορφή, ενώ μετατρέπεται και πάλι στην αντιοξειδωτική της μορφή με τη δράση του ενζύμου γλουταθειόνη⁽¹⁵⁶⁾.

Η ικανότητα σύνθεσης βιταμίνης C έχει χαθεί κατά την διάρκεια της εξέλιξης από έναν μικρό αριθμό ανώτερων θηλαστικών, όπως ο άνθρωπος και ο πίθηκος. Αυτή η ιδιομορφία οφείλεται στην μη ύπαρξη στο γενετικό υλικό αυτών των ειδών ενός ενζύμου απαραίτητου για την σύνθεση του ασκορβικού οξέος από την γλυκόζη. Τα είδη αυτά, συνεπώς, εξαρτώνται από την εξωγενή λήψη αυτής της βιταμίνης μέσω της τροφής.

Το ασκορβικό οξύ είναι απαραίτητο σαν συμπράγοντας σε αρκετές υδροξυλάσες, ειδικότερα στις υδροξυλάσες της λυσίνης και της προλίνης (περιέχουν σίδηρο στο ενεργό τους κέντρο) και την υδροξυλάση της ντοπαμίνης (περιέχει χαλκό). Ο ρόλος του ασκορβικού σ' αυτές τις υδροξυλάσες, έγκειται στην ικανότητά του να διατηρεί τα μέταλλα στο ενεργό κέντρο των ενζύμων στην ανηγμένη τους μορφή, η οποία είναι απαραίτητη για τις υδροξυλιώσεις. Η ικανότητα του ασκορβικού να ανάγει Fe^{III} σε Fe^{II} παίζει σοβαρό ρόλο στην πρόσληψη των ιόντων σιδήρου, καθώς και την απελευθέρωσή τους από την φερριτίνη. Πρόσφατες μελέτες

έχουν, επίσης, δείξει ότι το ασκορβικό οξύ είναι ο πιο αποτελεσματικός φυσιολογικός παράγοντας για την επαναγωγή φερρυλικών αιμοπρωτεϊνών (π.χ. μυοσφαιρίνη και αιμοσφαιρίνη με σθένος Fe^{4+} και ελεύθερες ρίζες στο μόριο της σφαιρίνης) και κατά συνέπεια ικανός να προστατεύσει τα κυτταρικά συστατικά από τα ισχυρά οξειδωτικά.

Επιπλέον, το ασκορβικό μπορεί να υποβοηθήσει την απομάκρυνση δραστικών μορφών οξυγόνου *in vivo* με μια σειρά μηχανισμούς. Αντιδρά απ' ευθείας με $O_2^{\cdot-}$, HO_2 , OH^{\cdot} , $HOCl$ (σημαντικό στις χρόνιες φλεγμονές) όπως επίσης και με σουλφυδρυλικές ρίζες ($-S^{\cdot}$). Παίξει πρωτεύοντα ρόλο στην επιδιόρθωση οργανικών ελευθέρων ριζών, οι οποίες δημιουργούνται από ιονίζουσες ακτινοβολίες, και συνεπώς, η παρουσία του είναι σημαντική για τον περιορισμό των επιπτώσεων. Τέλος, είναι αποτελεσματικός εκκαθαριστής του μονήρους οξυγόνου, τουλάχιστον *in vitro*.

Την αποφασιστική σημασία του ασκορβικού στην αντιοξειδωτική άμυνα έχουν δείξει πειράματα, στα οποία το ασκορβικό απομακρύνθηκε από το πλάσμα του αίματος. Μετά από αυτό τα λιπίδια του πλάσματος έγιναν εξαιρετικά ευπρόσβλητα σε υπεροξειδωση. Αντίθετα, όταν απομακρύνθηκαν οι άλλοι αντιοξειδωτικοί παράγοντες του πλάσματος αλλά παρέμεινε το ασκορβικό, τα λιπίδια έμειναν ανέπαφα. *Το συμπέρασμα από αυτά τα πειράματα, είναι ότι το ασκορβικό αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον των ελευθέρων ριζών στο υδατοδιαλυτό μέρος.*

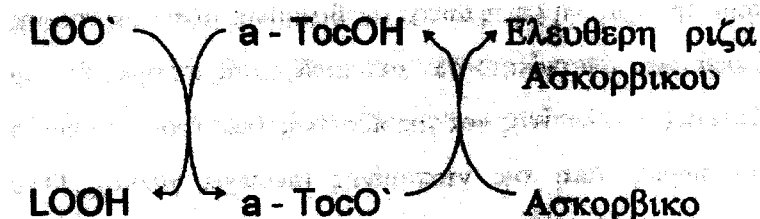
Μεγάλο ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί τα τελευταία χρόνια στην ικανότητα του ασκορβικού να επαναγεννά την α-τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε) από την μορφή της ελεύθερης ρίζας [Εικόνα 7⁽¹⁴³⁾]. Η βασική συνιστώσα της βιταμίνης Ε, η α-τοκοφερόλη, θεωρείται σήμερα ως το πιο κατάλληλο αντιοξειδωτικό για την προστασία της LDL από τις ελεύθερες ρίζες⁽¹⁵⁸⁾. Πέραν από το σημαντικό αντιοξειδωτικό ρόλο που η βιταμίνη Ε διαθέτει για την πρόληψη της αθηροσκλήρυνσης, η βιταμίνη αυτή εμπλέκεται και σε άλλα σημεία στην παθογένεια της πάθησης αυτής (Πίνακας 5)

Πίνακας 5

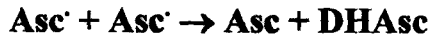
Οι παρεμβάσεις της βιταμίνης Ε στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρυνσης	
Στόχος	Λειτουργία
LDL	Αντιοξειδωτική δράση
Ενδοθηλιακά και άλλα κύτταρα	Επηρεάζει την απελευθέρωση του αραχιδονικού και την παραγωγή και δραστηριότητα των προσταγλανδινών
Ενδοθήλιο	Αναστέλλει την κυτταρική προσκόλληση
Ενδοθήλιο	Προστατεύει το NO και την εξαρτώμενη αγγειοκινητικότητα
Λεία μυϊκά κύτταρα	Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους
Αιμοπετάλια	Αναστέλλει τη συσσώρευση και προσκόλλησή τους
Ουδετερόφιλα	Ελαττώνει την αποβολή λευκοτριενίων στα ούρα
Μονοκύτταρα	Ελαττώνει την προσκόλληση, ελαττώνει την παραγωγή οξειδωτικών και τροποποιεί την παραγωγή των κυτοκινών

Τα μέχρι τώρα δεδομένα από μεγάλες κλινικές μελέτες, αποδεικνύουν ότι η βιταμίνη Ε αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Εικόνα 7. Αναγέννηση της βιταμίνης Ε μέσω αναγωγής της ελεύθερης ρίζας της από το ασκορβικό⁽¹⁴³⁾.

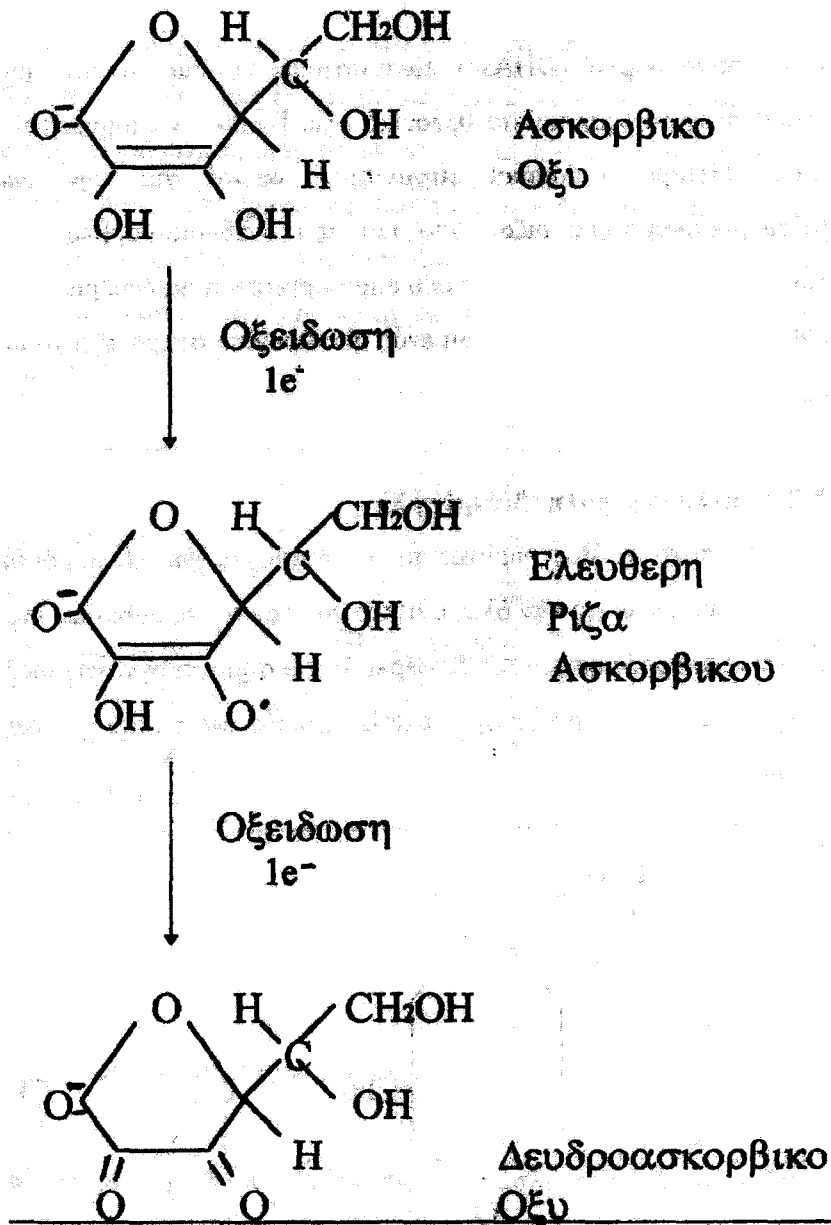


Η σχηματιζόμενη ρίζα του ασκορβικού (ημιδεϋδροασκορβικό, Asc[•]) μπορεί να σχηματίσει εκ νέου ασκορβικό (Asc) είτε ενζυμικά (αναγωγή της ρίζας του ημιδεϋδροασκορβικού) είτε με μία διαναλογική αντίδραση (disproportionation reaction).



Το δεϋδροασκορβικό (DHAsc) είναι ασταθές και διασπάται με μία πολύπλοκη ακολουθία αντιδράσεων σε οξαλικό και θρεονικό οξύ. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι υπάρχουν στα ζωϊκά κύτταρα ενζυμικοί μηχανισμοί ικανοί για την επαναγωγή τόσο της ημιδεϋδροασκορβικής ρίζας όσο και του δεϋδροασκορβικού. Με την απόδοση ενός ηλεκτρονίου από το ασκορβικό οξύ δημιουργείται η ημιδεϋδροασκορβική ρίζα η οποία στην συνέχεια με επιπλέον οξείδωση ενός ηλεκτρονίου σχηματίζει το δεϋδροασκορβικό⁽¹⁵⁷⁾ [Εικόνα 8⁽¹⁴³⁾].

Εικόνα 8. Οξειδοαναγωγικές τροποποιήσεις του μορίου του ασκορβικού οξέος⁽¹⁴³⁾.



Οι βιταμίνες E και C είναι οι πιο καλά μελετημένες αντιοξειδωτικές βιταμίνες σε σχέση με την ενδοθηλιακή λειτουργία. Η βιταμίνη C έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την ενδοθηλι-εξάρτητη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας σε ασθενείς με διαβήτη⁽¹⁵⁹⁾, σε καπνιστές⁽¹⁶⁰⁾, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο^(161,162) και σε υπερτασικούς^(163,164).

Θεωρητικά, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης C θα μπορούσε να είναι ευεργετική στις καρδιαγγειακές παθήσεις στις οποίες το οξειδωτικό stress παίζει σημαντικό ρόλο. Κλινικές όμως μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα, έτσι ο ακριβής ρόλος της βιταμίνης αυτής στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου παραμένει άγνωστος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΔΕΣΜΕΥΤΕΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

7.1. Γενικά

Συμπληρωματικά με την ύπαρξη της πλειάδας των αντιοξειδωτικών ενζύμων, οι οργανισμοί φαίνεται ότι διαθέτουν και ένα άλλο μηχανισμό αντίστασης εναντίον των βλαπτικών δράσεων των δραστικών μορφών οξυγόνου. Αυτός ο μηχανισμός συνίσταται στην δέσμευση ελεύθερων ιόντων μετάλλων (π.χ. Fe και Cu) καθώς και ελεύθερης αίμης ή αιμοσφαιρίνης, ούτως ώστε να αναστέλλουν την συμβολή τους σε αντιδράσεις, οι οποίες προκαλούν την δημιουργία ελεύθερων ριζών π.χ. (αντίδραση Fenton και δημιουργία φερρυλικών μορφών).

Η ικανότητα των ιόντων σιδήρου (Fe) και χαλκού (Cu) ν' αλλάζουν την οξειδοαναγωγική τους κατάσταση, τους προσδίδει από την μια πλευρά μια προνομακή θέση στην ζώσα ύλη, αλλά από την άλλη τα καθιστά πιθανές τοξικές εστίες. Και ναι μεν, όταν τα ιόντα αυτά αποτελούν προσθετικές ομάδες πρωτεϊνών, η δραστικότητά τους ελέγχεται από την πρωτεΐνη, όταν όμως είναι ελεύθερα ή συνδέονται μη εξειδικευμένα με μικρού μοριακού βάρους ενώσεις, είναι δυνατόν να είναι τοξικά⁽¹⁶⁵⁾.

7.2. Φυσιολογικοί δεσμευτές.

Η γλυκοπρωτεΐνη τρανσφερίνη (1.2-2.0 mg/ml στον ορό του αίματος) έχει την ικανότητα να δεσμεύει ιόντα Fe^{+3} για την μεταφορά και την απόδοσή τους στα κύτταρα. Ταυτόχρονα καθιστά αυτά τα ιόντα ανίκανα να συμμετέχουν στην «μεταλοκαταλυόμενη αντίδραση Haber-Weiss» (βλέπε σελ.34) συνεισφέροντας στην αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού. Ένα ποσοστό 30% από τις θέσεις δέσμευσης ιόντων σιδήρου είναι κατειλημμένες ενώ οι υπόλοιπες είναι διαθέσιμες για την δέσμευση κάθε νέου ιόντος σιδήρου το οποίο για κάθε λόγο θα μπορούσε να απελευθερωθεί στο πλάσμα. Η συγκέντρωση ελεύθερου Fe^{+3} παρουσία

αποτρανσφερίνης είναι κάτω από 10^{-12} M, μη ικανή να προκαλέσει βλάβες μέσω της δημιουργίας ριζών του υδροξυλίου.

Η σερουλοπλασμίνη έχει την ικανότητα να δεσμεύει ιόντα χαλκού και έχει θεωρηθεί ότι αποτελεί τον φυσιολογικό αναστολέα της λιπιδιακής υπεροξειδωσης. Επίσης, έχει την ικανότητα να μετατρέπει τον Fe^{+2} σε Fe^{+3} δια μέσου μεταφοράς ηλεκτρονίων. Κατά τον ίδιο τρόπο ελέγχονται τα ενδοκυττάρια επίπεδα των ελευθέρων ιόντων σιδήρου από την φερριτίνη. Η πρωτεΐνη αυτή αποτελείται από 24 όμοιες υπομονάδες οι οποίες σχηματίζουν μία κοιλότητα στην οποία μπορούν να αποθηκευτούν 4.500 ιόντα Fe^{+3} . Στους ενδοκυττάριους δεσμευτές πρέπει να προσθέσουμε και τα αδιάλυτα αποθέματα αιμοσιδηρίνης, τα οποία μπορούν να ανέλθουν σε υψηλές τιμές σε όργανα αποθήκευσης, όπως για παράδειγμα το ήπαρ.

Η λακτοφερίνη, η οποία δεσμεύει ιόντα σιδήρου υπάρχει στο γάλα και εκλύεται, επίσης, και από τα ουδετερόφιλα φαγοκύτταρα, πιθανώς, για να εξουδετερώσει την διάχυση των βλαπτικών επιδράσεων των δραστικών μορφών οξυγόνου σε παραπλήσιους υγιείς ιστούς⁽¹⁶⁵⁾.

7.3. Απτοσφαιρίνη και αιμοπεξίνη

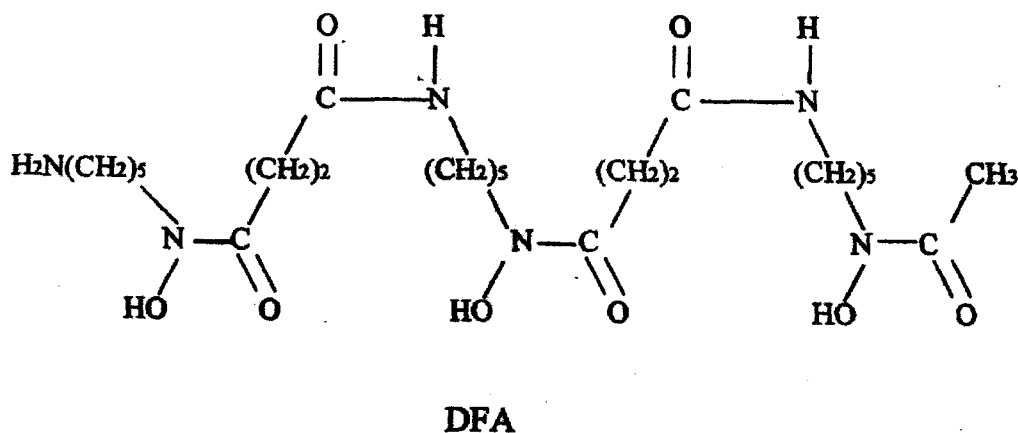
Οι πρωτεΐνες απτοσφαιρίνη και αιμοπεξίνη βρίσκονται στο πλάσμα και δεσμεύουν επιλεκτικά ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και αίμη αντίστοιχα. Με τον τρόπο αυτό αποτρέπουν την οξείδωση της αίμης και τη δημιουργία ανώτερων μορφών οξείδωσης, όπως την φερρυλική μορφή ($Fe^{+4}=O$), οι οποίες μπορούν να προσβάλουν τα κυτταρικά συστήματα με την ίδια ευκολία περίπου, που δρουν οι ρίζες του υδροξυλίου⁽¹⁶⁵⁾.

7.4. Εξωγενής χορήγηση δεσμευτών

Στα φυσιολογικά άτομα, όπως φαίνεται από τα παραπάνω, ο έλεγχος της συγκέντρωσης ελευθέρων ιόντων σιδήρου, (ο χαλκός βρίσκεται σε μικρές ποσότητες), γίνεται αποτελεσματικά και κατ' αυτόν τον τρόπο μειώνεται στο ελάχιστο η πιθανότητα συμμετοχής τους σε αντιδράσεις σχηματισμού δραστικών ελευθέρων ριζών.

Ο έλεγχος αυτός μπορεί να ανατραπεί σε παθολογικές καταστάσεις, είτε τοπικά π.χ. σε ισχαιμικό ιστό, είτε συστηματικά π.χ. ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση ή σε υπερσιδήρωση λόγω μεταγγίσεων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η περίσσεια ελεύθερου σιδήρου μπορεί να έχει βλαπτικές επιδράσεις και είναι επιθυμητή η δέσμευσή του μέσω της χορήγησης δεσμευτών σιδήρου. Η δεσφερριόξαμίνη [Εικόνα 9⁽¹⁴³⁾], έχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 25 χρόνια και αποτελεί σήμερα το μόνο διαθέσιμο παρασκεύασμα για κλινική χρήση. Έχει αποδειχθεί αρκετά αποτελεσματική αλλά έχει το μειονέκτημα ότι χρειάζεται υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση. Έντονες είναι οι πειραματικές προσπάθειες για την ανάπτυξη δεσμευτών με ιδιότητες ανώτερες αυτών της δεσφερριόξαμίνης, αλλά παρά την έντονη ερευνητική προσπάθεια κανένα παρασκεύασμα δεν έχει αποδειχθεί ανώτερο⁽¹⁶⁵⁾.

Εικόνα 9. Χημική δομή του μορίου της δεσφερριόξαμίνης (DFA)⁽¹⁴³⁾.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πολλά πειραματικά και κλινικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η *οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει αιφνίδιο θάνατο*.

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι αποτέλεσμα μειωμένης στεφανιαίας ροής σε σχέση με τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου και μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες, τόσο κατά την εισβολή όσο και κατά την επαναιμάτωση, που ακολουθεί την αποδρομή της.

Επίσης, ένας ακόμη δυναμικός *μηχανισμός αρρυθμογένεσης είναι το φαινόμενο της μηχανοηλεκτρικής ζεύξης ή ανάδρασης σύσπασης – διέγερσης* (contraction – excitation feedback), που αναφέρεται στις μεταβολές των ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων του μυοκαρδίου τις προκαλούμενες από φόρτιση πίεσης ή όγκου.

Η κλινική σημασία των *κοιλιακών αρρυθμιών* είναι σήμερα τεκμηριωμένη και κυρίως οφείλεται στη *στενή σχέση τους με τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο*.

Ο όρος *οξειδωτικό stress* χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια για να περιγράψει την επιβλαβή επίδραση μορίων με οξειδοαναγωγικές ιδιότητες στα διάφορα βιολογικά συστήματα. Έτσι, ο όρος οξειδωτικό stress είναι συνυφασμένος με την αυξημένη παραγωγή *ελεύθερων ριζών οξυγόνου*. Όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, *το οξειδωτικό stress κατέχει σημαντική θέση στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης και στην παθογένεια της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και της καρδιακής ανεπάρκειας*.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχει αποδειχθεί ότι είναι σημαντικές στην γένεση αρρυθμιών επαναιμάτωσης κι ακόμη ότι σε πειραματόζωα οι αρρυθμίες αυτές βελτιώνονται από πολλούς εκκαθαριστές ελεύθερων ριζών οξυγόνου ή αντιοξειδωτικούς παράγοντες, εκείνους δηλαδή που εξουδετερώνουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου.

Η βιταμίνη C είναι το κυριότερο φυσικό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό. Δρα ως η πρώτη γραμμή άμυνας απέναντι στο οξειδωτικό stress στο ανθρώπινο σώμα.

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί τα τελευταία χρόνια στην ικανότητα του ασκορβικού να επαναγεννά την α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) από την μορφή της ελεύθερης ρίζας. Η βασική συνιστώσα της βιταμίνης E, η α-τοκοφερόλη, θεωρείται σήμερα ως το πιο κατάλληλο αντιοξειδωτικό για την προστασία της LDL από τις ελεύθερες ρίζες. Πέραν από το σημαντικό αντιοξειδωτικό ρόλο που η βιταμίνη E διαθέτει για την πρόληψη της αθηροσκλήρυνσης, η βιταμίνη αυτή εμπλέκεται και σε άλλα σημεία στην παθογένεια της νόσου αυτής.

Θεωρητικά, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης C θα μπορούσε να είναι ευεργετική στις καρδιαγγειακές παθήσεις στις οποίες το οξειδωτικό stress παίζει σημαντικό ρόλο. Κλινικές όμως μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα, έτσι ο ακριβής ρόλος της βιταμίνης αυτής στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου παραμένει άγνωστος. Μία από τις αιτίες αυτής της αντιφατικότητας των αποτελεσμάτων στα διάφορα μοντέλα επαναιμάτωσης θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι τ' αντιοξειδωτικά παρουσία ιόντων μετάλλων, όπως σιδήρου μπορούν να δράσουν σαν προοξειδωτικά (αντίδραση Fenton). Στην περίπτωση αυτή ικανή ποσότητα ιόντων σιδήρου θα μπορούσε να έχει απελευθερωθεί κατά την διάρκεια ισχαιμίας, ούτως ώστε να υπερκερασθεί η σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού. Άρα, θα ήταν λογικό να υποθέσει κανείς ότι είναι απαραίτητη η χορήγηση σιδηροδεσμευτικών παραγόντων ταυτόχρονα με τη χορήγηση αντιοξειδωτικών.

Στην παρούσα μελέτη, η οποία είναι πειραματική, επιλέχθηκε ως *πειραματόζωο το πρόβατο*, επειδή η ανατομία του καρδιαγγειακού του συστήματος εμφανίζει ικανή ομοιότητα με του ανθρώπου και ο συνδυασμός ενός *αντιοξειδωτικού παράγοντα μ' έναν σιδηροδεσμευτικό*, με βάση την παραπάνω υπόθεση κι εφ' όσον δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε άλλη παρόμοια μελέτη στην διεθνή βιβλιογραφία, και συγκεκριμένα του *ασκορβικού οξέος μαζί με την δεσφερριoxαμίνη*, παρά το γεγονός ότι μεμονωμένα αυτοί οι παράγοντες, έχουν χρησιμοποιηθεί. Η επιλογή αυτών των αντιοξειδωτικών έγινε με βάση τη σκέψη ότι το ασκορβικό οξύ κάτω από συνθήκες έντονης οξειδωτικής πίεσης μπορεί να καταστεί τοξικό και αυτή η μετατροπή μπορεί να καταλύεται από την παρουσία σιδήρου (αντίδραση Fenton). Η δέσμευση του σιδήρου θα μπορούσε επομένως να αποτρέψει τη μετατροπή του προστατευτικού ασκορβικού οξέος σε τοξική ουσία.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ελέγξει αν ο συνδυασμός του αντιοξειδωτικού παράγοντα (ασκορβικού οξέος) και του σιδηροδεσμευτικού παράγοντα (δεσφερριόξαμίνης), μπορεί να προφυλάξει καλύτερα από καθένα από τις δύο αυτές ουσίες μόνες του ή από τη μη χρήση καμιάς ουσίας την επιρρέπεια του μυοκαρδίου σε κοιλιακές αρρυθμίες, που προκαλούνται από το σύνδρομο ισχαιμίας και επαναιμάτωσης, καθώς και από τον συνδυασμό ισχαιμίας και αύξησης της Αρτηριακής Πίεσης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Χρησιμοποιήθηκαν 42 πρόβατα συνολικά, ηλικίας 10 έως 24 μηνών και βάρους 15 έως 25Kg. Σε μια σειρά πειραμάτων, τα πρόβατα αυτά, υπό γενική αναισθησία, υποβλήθηκαν σε ανοιχτή θωρακοτομή και το αρρυθμιολογικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε διακρίθηκε σε δύο(2) φάσεις:

- Στην πρώτη φάση (α), το αρρυθμιολογικό μοντέλο βασίστηκε σε συνθήκες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης που προκλήθηκαν.
- Στην δεύτερη φάση (β), το αρρυθμιολογικό μοντέλο βασίστηκε στον συνδυασμό ισχαιμίας και αύξησης της Αρτηριακής Πίεσης (η δεύτερη φάση εφαρμόστηκε σε όσα πειραματόζωα επέζησαν της πρώτης φάσης).

Σε μια ομάδα από αυτά τα πρόβατα χορηγήθηκε μόνο φυσιολογικός ορός, ενώ σε άλλες τρεις αντιοξειδωτικά και/ή σιδηροδεσμευτικά, και συγκεκριμένα ασκορβικό οξύ ή δεσφερριoxαμίνη ή συνδυασμός ασκορβικού οξέος με δεσφερριoxαμίνη.

Οι δόσεις των αντιοξειδωτικών παραγόντων που χρησιμοποιήθηκαν, επιλέχθηκαν με βάση την ικανότητα τους να προστατεύουν το μυοκάρδιο των προβάτων από το “reperfusion-induced stunning”^(173,174).

9.2.Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείστηκαν από την μελέτη, συνολικά, 12 πρόβατα λόγω θανάτου πριν από τη χορήγηση των ουσιών, που προαναφέρθηκαν. Συγκεκριμένα, 3 κατέληξαν στο στάδιο της διασωλήνωσης και ανοικτής θωρακοτομής και 9 κατά την διάρκεια εφαρμογής της πρώτης απολίνωσης του προσθίου κατιόντα κλάδου της Αριστερής Στεφανιαίας αρτηρίας ή και λίγα λεπτά μετά την απολίνωση του.

9.4.Ομάδες πειραματόζωων

- I. Ομάδα ελέγχου (E) (λήψη φυσιολογικού ορού): 8 πρόβατα
 - II. Ομάδα Ασκορβικού οξέος+Δεσφερριoxαμίνης (A+Δ): 8 πρόβατα
 - III. Ομάδα Ασκορβικού οξέος (A): 8 πρόβατα
 - IV. Ομάδα Δεσφερριoxαμίνης (Δ): 6 πρόβατα
- Σύνολο πειραματόζωων (που χρησιμοποιήθηκαν, τελικά, στα πειράματα): 30 πρόβατα

9.5.ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

A) Εισαγωγή αναισθησίας: αρχικά χορηγούνταν ξυλαζίνη (0.1-0.2mg/Kg) im. και ατροπίνη (0.02-0.03mg/Kg) im. και στη συνέχεια γινόταν διαδερμική τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα (κεφαλική ή ωτιαία φλέβα) και χορήγηση πεντοθάλης (5-7mg/Kg) iv. Ακολούθως, πραγματοποιούνταν η ενδοτραχειακή διασωλήνωση και η σύνδεση με αναπνευστήρα θετικής πίεσης (Engstrom model 200, Engstrom Sweden) με μείγμα οξυγόνου και αέρα(1:2), με συχνότητα αναπνοών 14-16/λεπτό, με αναλογία εισπνοής/εκπνοής 1:2, με όγκο αερισμού 200-300ml/Kg/min και θετική τελοεκπνευστική πίεση 3-4cmH₂O, ώστε το πειραματόζωο να υποστηρίζεται με μηχανική αναπνοή καθ' όλη την διάρκεια του πειράματος.

Ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και καταγραφή της κλασσικής απαγωγής D₂, με ταχύτητα χάρτου 25mm/sec, άρχιζε με την εισαγωγή της αναισθησίας.

B) Συντήρηση αναισθησίας: χρησιμοποιούνταν αλοθάνιο ή σεβοφλουράνιο(0.5-1vol%), και χορηγούνταν φεντανύλη(5μg/Kg) και ατρακούριο(0.6mg/Kg)

9.6.ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

[Εικόνα 10⁽¹⁷⁵⁾]

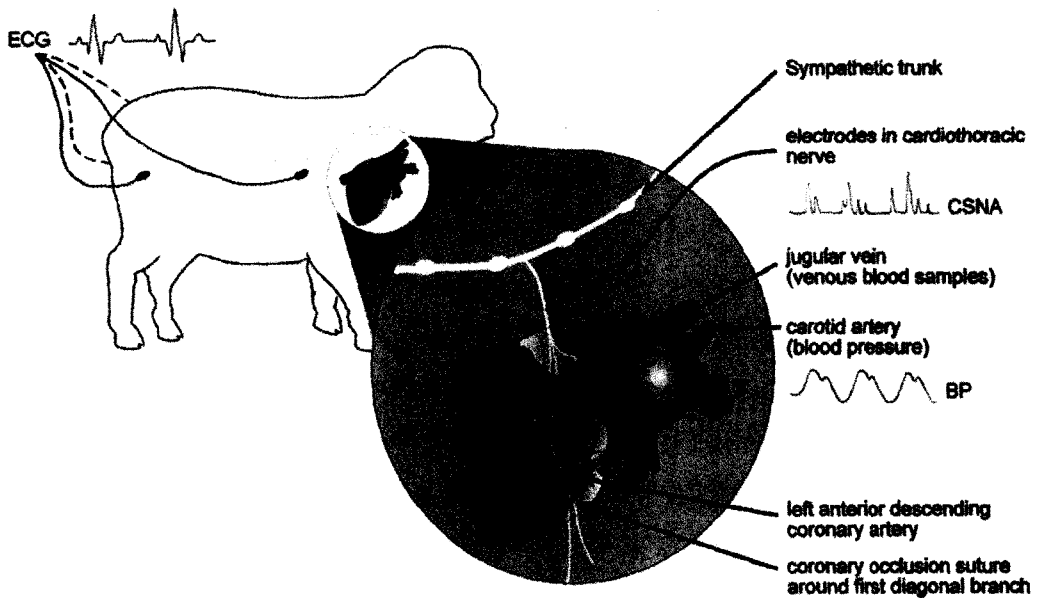
A) Αρχικά, γινόταν διαδερμική τοποθέτηση εισαγωγέα στην δεξιά μηριαία φλέβα (μεγέθους 7Fr) για εγχύσεις διαλυμάτων και στην δεξιά αρτηρία (μεγέθους 7Fr) για συνεχή παρακολούθηση και καταγραφή της Αρτηριακής Πίεσης.

Η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και καταγραφή, με ταχύτητα χάρτου 25mm/sec, που άρχιζε με την εισαγωγή της αναισθησίας, επιτυγχανόταν με την ενδοδερμική τοποθέτηση ηλεκτροδίου σε κάθε άκρο του ζώου.

B) Ακολουθούσε πρόσθια εγκάρσια θωρακοτομή στο ύψος της μεσότητας του στέρνου και εγκάρσια διατομή του περικαρδίου.

Γ) Στη συνέχεια, γινόταν απολίνωση του πρόσθιου κατιόντα κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, περιφερικά της έκφυσης του πρώτου διαγώνιου κλάδου και η απολίνωση αφαιρούνταν μετά από 45 λεπτά.

Εικόνα 1⁽¹⁷⁵⁾: Συνηματική εμφάνιση της μεθοδολογίας του πειράματος



9.7.ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Τα τριάντα πρόβατα τυχαιοποιημένα ορίσθηκαν στις παρακάτω τέσσερις ομάδες, χρησιμοποιώντας σφραγισμένους φακέλους:

- I. Ομάδα ελέγχου (E) (λήψη φυσιολογικού ορού): 8 πρόβατα
- II. Ομάδα Ασκορβικού οξέος+Δεσφερριοξαμίνης (A+Δ): 8 πρόβατα
- III. Ομάδα Ασκορβικού οξέος (A): 8 πρόβατα
- IV. Ομάδα Δεσφερριοξαμίνης (Δ): 6 πρόβατα

Σύμφωνα, με το πρωτόκολλο του πειράματος πρέπει:

A) 10min πριν την επαναμάτωση να χορηγείται iv.:

-στην ομάδα ελέγχου (E): placebo(δηλ. 500ml NaCl 0.9%)

-στην ομάδα (A+Δ): διάλυμα σιδηροδεσμευτικής ουσίας και αντιοξειδωτικής ουσίας (1g δεσφερριοξαμίνης και 1.5gr ασκορβικού οξέος) σε 500ml NaCl 0.9%

-στην ομάδα (A): αντιοξειδωτική ουσία (1.5gr ασκορβικού οξέος) σε 500ml NaCl 0.9%

-στην ομάδα (Δ): σιδηροδεσμευτική ουσία (1g δεσφερριοξαμίνη) σε 500ml NaCl 0.9%

Η έγχυση των παραπάνω διαλυμάτων διαρκεί 15-20min.

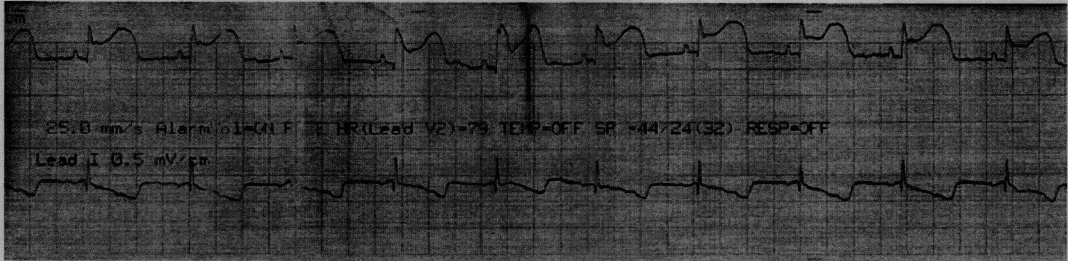
επαναιμάτωση είναι δείκτης βλάβης από επαναιμάτωση. Για την εκτίμηση της επιρρέπειας του μυοκαρδίου χρησιμοποιήθηκε η αύξηση της πίεσης με μεταραμινόλη, ένα σχεδόν αμιγή α-διεγέρτη. Όσο χαμηλότερη είναι η πίεση που απαιτείται για να προκληθεί η αρρυθμία, τόσο μεγαλύτερη είναι η επιρρέπεια του μυοκαρδίου σε κακοήθεις αρρυθμίες.

Ο πρόσθιος κατιόντας κλάδος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας απολινώνεται και η απολίνωση αφαιρείται μετά 45 λεπτά. [π.χ. Πείραμα 8^ο ομάδας Ασκορβικού οξέος(24/11/'98):Εικόνες 11,12,13,14]. Αν δεν εμφανισθεί κακοήθης αρρυθμία σε 1 ώρα, γίνεται ξανά απολίνωση της ίδιας αρτηρίας και χορηγείται ενδοφλέβια μεταραμινόλη. Αν σε 20 λεπτά δεν παρατηρηθεί κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρνή, θεωρείται ότι το μυοκάρδιο δεν έχει καταστεί επιρρεπές σε τέτοιες αρρυθμίες.

ΠΕΙΡΑΜΑ

ΟΜΑΔΑ	A/A:8
ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ	ΗΜΕΡ.:24/11/'98
ΟΞΕΟΣ	

Εικόνα 11



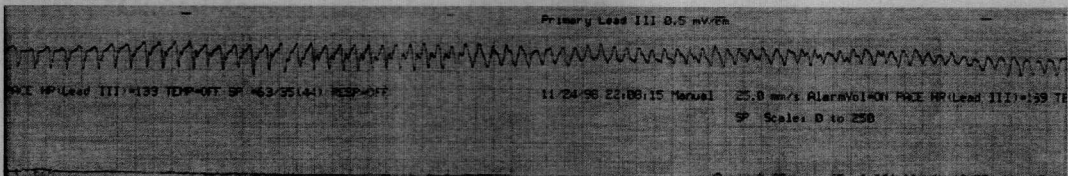
↓ 1^η απολίνωση-ισχαιμία (Απαγωγές I και V2)

Εικόνα 12



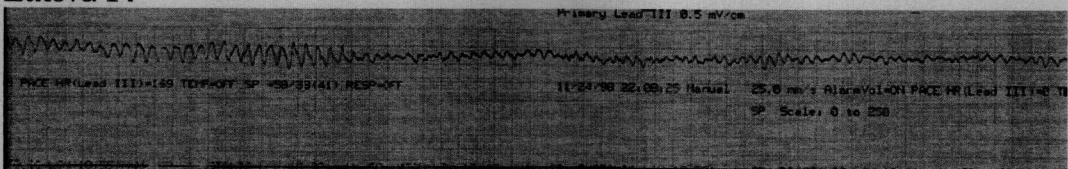
↓ Λύση 1^{ης} απολίνωσης (Απαγωγή III)

Εικόνα 13



↓ Επαναιμάτωση (1^ο λεπτό μετά την λύση της 1^{ης} απολίνωσης)
(Απαγωγή III)

Εικόνα 14



↓ Επαναιμάτωση (1^ο λεπτό μετά την λύση της 1^{ης} απολίνωσης, συνέχεια)
(Απαγωγή III)

9.9. Στατιστική ανάλυση

Η σύγκριση των ομάδων για τις αριθμητικές διαφορές έγινε με την ανεξάρτητη μέθοδο t-test ενώ για τις ποιοτικές διαφορές η σύγκριση έγινε με τη δοκιμασία χ^2 , σύμφωνα με τη διόρθωση Yates. Για παραμέτρους με στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$) έγινε ανάλυση διασποράς με τη μέθοδο ANOVA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

10.1.Γενικά

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 42 πρόβατα, συνολικά. Αποκλείστηκαν από την μελέτη, 12 πρόβατα λόγω θανάτου πριν την χορήγηση των ουσιών, που προαναφέρθηκαν.

Συγκεκριμένα, 3 κατέληξαν στο στάδιο στις ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και ανοικτής θωρακοτομής και 9 κατά την διάρκεια εφαρμογής της πρώτης απολίνωσης του προσθίου κατιόντα κλάδου της Αριστερής Στεφανιαίας αρτηρίας ή και λίγα λεπτά μετά την απολίνωση του.

Συνεπώς, από τα 42 πρόβατα που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη, στα 30 πρόβατα ολοκληρώθηκε το πρωτόκολλο του πειράματος, όπως φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 6.

Τα πειραματόζωα της μελέτης χωρίστηκαν τυχαία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, στις παρακάτω ομάδες:

- I. Ομάδα ελέγχου(E) (λήψη φυσιολογικού ορού): 8 πρόβατα
- II. Ομάδα Ασκορβικού οξέος+Δεσφερριοξαμίνης(A+Δ): 8 πρόβατα
- III. Ομάδα Ασκορβικού οξέος (A): 8 πρόβατα
- IV. *Ομάδα Δεσφερριοξαμίνης (Δ): 6 πρόβατα

*Στην ομάδα (Δ) μελετήθηκαν 6 πρόβατα μόνο διότι ήδη με αυτά βγήκαν σημαντικά συμπεράσματα και θεωρήθηκε ολοκληρωμένη η μελέτη όσο αφορούσε την Δεσφερριοξαμίνη.

Πίνακας 6. Αναλυτικά το σύνολο των πειραματόζων που χρησιμοποιήθηκαν στη πειραματική μελέτη

ΟΜΑΔΕΣ	Σύνολο Πειρα- μάτων	ΘΑΝΑΤΟΣ						ΕΠΙΒΙΩΣΗ
		ΠΡΙΝ ΤΗ ΧΟΡΗΓ.ΟΥΣΙΩΝ		ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ				
		Έναρξη	1 ^η Απολ.		Επαναι- μάτωση	2 ^η Απολ.	↑ΑΠ	
Ελέγχου	8	0	0	0	3	1	4	0
Δ	6	0	0	1	2	1	2	0
Α	8	0	0	0	2	1	3	2
Α+Δ	8	0	0	0	2	0	1	5
Πειραματόζωα που κατέληξαν πριν τη χορήγ. Αντιοξ. Ουσιών	12	3	9	0	0	0	0	
Σύνολο πειραμάτων	42							

10.2.ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Τα πειράματα της ομάδας ελέγχου (Ε), στα οποία σε 8 πρόβατα χορηγήθηκε μόνο φυσιολογικός ορός (500ml NaCl 0.9%), κατέληξαν όλα σε κακοήθη αρρυθμία.

Το πρώτο (κατά τη χρονική σειρά που πραγματοποιήθηκαν τα πειράματα), πειραματόζωο εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ κατά την φάση μετά την 2^η απολίνωση με αύξηση της ΑΠ και σε ΣΑΠ=213mmHg, ενώ ήδη από την φάση της επαναιμάτωσης εμφάνιζε συχνές ΚΕΣ, διδυμίες και τριδυμίες.(Πίνακας 7)

*Σημείωση

Στους πίνακες, όπου: **Α.Π.:** Αρτηριακή Πίεση. **Σ.Α.Π.:**Συστολική Αρτηριακή Πίεση, **Κ.Ε.Σ.:**Κοιλιακές Έκτακτες Συστολές, **Κ.Τ.:**Κοιλιακή Ταχυκαρδία, **Κ.Μ.:**Κοιλιακή Μαρμαρυγή, **Hours:** Χρόνος από την έναρξη του πειράματος. **Min:** λεπτά, **Mean Σ.Α.Π.:** Μέση Σ.Α.Π. **Max Α.Π.:** Μέγιστη Α.Π.

Πίνακας 7.

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	Α/Α:1 ΗΜΕΡ.:3/2/'98				
Hours (min)	Mean Σ.Α.Π.(mm Hg)	Max Α.Π.(mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	59	89/44	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=01o-45o (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	73.6	80/40	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=46 ^o min (1min μετά την επαναιμάτωση)	86.5	94/47	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47 ^o -105 ^o (επαναιμάτωση)	91.6	102/2	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=106 ^o -116 ^o (2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	106.5	118/4	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=116 ^o -125 ^o (2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	128	213/34	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ

Το δεύτερο πειραματόζωο της ομάδας (E) εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ στην επαναιμάτωση με ΣΑΠ=51mmHg, ανατάχθηκε με απνίδωση και ξαναεμφάνισε ΚΤ/ΚΜ με την πρόκληση ισχαιμίας κατά την 2η απολίνωση, με ΣΑΠ=69mmHg. Επίσης, εμφάνιζε συχνές ΚΕΣ από την φάση της 1^{ης} απολίνωσης που προκλήθηκε ισχαιμία και εξακολούθησε και στις επόμενες φάσεις(Πίνακας 8).

Πίνακας 8

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	A/A:2 ΗΜΕΡ.: 17/2/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mm Hg)	Max Α.Π.(mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	70	72/20	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=01o-45o (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	97.9	154/60	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=46o min(1 min μετά την επαναιμάτωση)	58	61/42	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	56	51/22	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)	65	69/22	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

Το τρίτο πειραματόζωο της ομάδας (E) εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ κατά την 2^η πρόκληση ισχαιμίας σε συνδυασμό με αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=192mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την φάση της επαναιμάτωσης, αρχικά μεμονωμένες κι ύστερα συχνές και κυρίως διδυμίες(Πίνακας 9).

Πίνακας 9.

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	A/A:3 ΗΜΕΡ.:10/3/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π. (mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	77	102/50	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-450 (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	88.5	116/55	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	61	62/37	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	58.4	67/43	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)	130	135/19	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	189	192/16	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ

Το τέταρτο πρόβατο της ομάδας (E) έκανε ΚΤ/ΚΜ, επίσης κατά την 2^η πρόκληση ισχαιμίας σε συνδυασμό με αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=280mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την φάση της 1^{ης} ισχαιμίας(Πίνακας 10).

Πίνακας 10

ΟΜΑΔΑ	A/A:4				
ΕΛΕΓΧΟΥ	ΗΜΕΡ.:24/3/98				
Hours(min)	Mean	Max Α.Π.	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
	Σ.Α.Π.(mmHg)	(mmHg)			
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	66.5	71/48	OXI	OXI	OXI
H=10-450 (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	65.6	93/59	OXI	OXI	OXI
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	72.5	75/35	NAI	OXI	OXI
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	68.3	72/42	NAI	OXI	OXI
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)	71.5	73/43	NAI	OXI	OXI
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	243	280	NAI	NAI	NAI

Επίσης, το πέμπτο πρόβατο της ομάδας (E) έκανε ΚΤ/ΚΜ κατά την 2^η πρόκληση ισχαιμίας σε συνδυασμό με αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=226mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την επαναιμάτωση (Πίνακας 11).

Πίνακας 11

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	A/A:5 ΗΜΕΡ.:7/4/'98(A)				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	154	158/81	OXI	OXI	OXI
H=10-450 (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	81.25	117/62	OXI	OXI	OXI
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	41.5	43/17	ΝΑΙ	OXI	OXI
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	150.33	211/130	ΝΑΙ	OXI	OXI
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)	117.5	125/40	ΝΑΙ	OXI	OXI
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	178.66	226/110	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ

Το έκτο πειραματόζωο της ομάδας (E) έκανε ΚΤ/ΚΜ κατά την επανααιμάτωση με ΣΑΠ=60mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την φάση της 1^{ης} ισχαιμίας(Πίνακας 12).

Πίνακας 12

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	A/A:6 ΗΜΕΡ.:7/4/'98(B)				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	125	130/80	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-450 (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	70	80/45	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=460min(1min μετά την επανααιμάτωση)	50	60/30	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	50	60/30	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

Το έβδομο πρόβατο της ομάδας (E) έκανε ΚΤ/ΚΜ κατά το 1^ο λεπτό της επαναιμάτωσης με ΣΑΠ=152mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την φάση της 1^{ης} ισχαιμίας(Πίνακας 13).

Πίνακας 13

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	Α/Α:7				
	ΗΜΕΡ.:26/1/99				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	73.5	81/53	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-45ο (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	99	112/65	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=46οmin(1min μετά την επαναιμάτωση)	123.33	152/74	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=47 ^ο -105 ^ο (επαναιμάτωση)					
H=106 ^ο -116 ^ο (2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116 ^ο -125 ^ο (2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

Το όγδοο πρόβατο της ομάδας (E) εμφάνισε κι αυτό ΚΤ/ΚΜ κατά το 1^ο λεπτό της επαναιμάτωσης με ΣΑΠ=126mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την φάση της 1^{ης} ισχαιμίας(Πίνακας 14).

Πίνακας 14

ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	A/A:8 ΗΜΕΡ.:23/3/99				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	93.5	99/52	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-450 (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	93.7	135/69	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	116.5	126/53	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=47^ο-105^ο (επαναιμάτωση)					
H=106^ο-116^ο(2^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116^ο-125^ο(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

10.3.ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Την ομάδα του ασκορβικού οξέος(A) αποτέλεσαν 8 πειραματόζωα, στα οποία χορηγήθηκε η αντιοξειδωτική ουσία (1.5gr ασκορβικού οξέος σε 500ml NaCl 0.9%) ενδοφλεβίως. Από τα 8 τα 6 εμφάνισαν κακοήθη αρρυθμία (ΚΤ/ΚΜ), ενώ 2 δεν έκαναν ΚΤ ή ΚΜ.

Το πρώτο πειραματόζωο της ομάδας αυτής, σύμφωνα και πάλι με την χρονική σειρά που έγιναν τα πειράματα, εμφάνισε ΚΜ μετά από συχνές πολύμορφες ΚΕΣ από την 1^η απολίνωση του Πρόσθιου κατιόντα κλάδου της Αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Η ΣΑΠ=106mmHg(Πίνακας 15).

Πίνακας 15

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	Α/Α:1				
	ΗΜΕΡ.:16/6/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	59.5	61/42	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-450 (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	81.25	99/62	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	101.6	106/54	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)					
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

Το δεύτερο πρόβατο της ομάδας (Α) εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ κατά την 2^η πρόκληση ισχαιμίας σε συνδυασμό με αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=292mmHg. ΚΕΣ δεν εμφάνισε (Πίνακας 16).

Πίνακας 16

Hours(min)	Mean	Max Α.Π.	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
	Σ.Α.Π.(mmHg)	(mmHg)			
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	116.75	143/81	OXI	OXI	OXI
H=10-450 (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	97.5	100/52	OXI	OXI	OXI
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	101.5	103/54	OXI	OXI	OXI
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	101.3	105/55	OXI	OXI	OXI
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	150.33	197/134	OXI	OXI	OXI
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	209.43	292/179	NAI	NAI	NAI

Το τρίτο πειραματόζωο της ομάδας (Α) δεν εμφάνισε καμία κακοήθη κολιακή αρρυθμία, μόνον αραιές ΚΕΣ από την φάση της 1^{ης} απολίνωσης/ισχαιμίας (Πίνακας 17).

Πίνακας 17

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	Α/Α:3 ΗΜΕΡ.:7/7/98				
	Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	102	104/76	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-450 (1 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	63.6	79/45	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	89	92/56	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	84.3	95/49	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	92.5	95/45	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
*H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	112.5	130/65	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ

*Πρέπει ν' αναφερθεί ότι δεν χορηγήθηκε σ' αυτό το πείραμα μεταραμινόλη (λόγω έλλειψης τη δεδομένη χρονική περίοδο) και συνεπώς δεν πραγματοποιήθηκε η φάση του συνδυασμού ισχαιμίας+αύξησης ΑΠ.

Το τέταρτο πειραματόζωο της ομάδας (Α) εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ κατά την 2^η πρόκληση ισχαιμίας σε συνδυασμό με αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=250mmHg. ΚΕΣ εμφάνισε μετά από την φάση της 2^{ης} απολίνωσης (Πίνακας 18).

Πίνακας 18

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ		A/A:4 ΗΜΕΡ.:14/7/98			
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	97.5	100/45	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=1o-45o (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	90	95/40	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=46o min(1min μετά την επαναμάτωση)	90	95/45	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναμάτωση)	100	105/55	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)	109	116/64	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	234.2	250/114	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ

Το πέμπτο πειραματόζωο της ομάδας (Α) δεν εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ ούτε ΚΕΣ ενώ η ΣΑΠ αυξήθηκε έως 277mmHg(Πίνακας 19).

Πίνακας 19

ΟΜΑΔΑ		A/A:5				
ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ		ΗΜΕΡ.:8/9/98				
ΟΞΕΟΣ						
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.	
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	104/70	108/70	OXI	OXI	OXI	
H=1o-45o (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	97/62	108/70	OXI	OXI	OXI	
H=46omin(1min μετά την επαναιμάτωση)	92.5/55.5	123/70	OXI	OXI	OXI	
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	135.5/76.5	136/77	OXI	OXI	OXI	
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)	172/100.5	179/104	OXI	OXI	OXI	
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	196.5/104.6	277/54	OXI	OXI	OXI	

Το έκτο πρόβατο της ομάδας (Α) έκανε ΚΤ/ΚΜ κατά την 2^η πρόκληση ισχαιμίας σε συνδυασμό με αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=226mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την επαναιμάτωση (Πίνακας 20).

Πίνακας 20

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ		A/A:6 ΗΜΕΡ.:8/9/98			
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1^η απολίτωση)	100/70	108/70	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=1o-45o (1^η απολίτωση/Ισχαιμία)	95/65	106/68	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=46o min(1min μετά την επαναιμάτωση)	130/70	135/75	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	135.5/75.6	135/76	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=106°-116°(2^η απολίτωση/ισχαιμία)	50	50	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=116°-125°(2^η απολίτωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

Το έβδομο πρόβατο της ομάδας (Α) έκανε ΚΤ/ΚΜ κατά την 2^η πρόκληση ισχαιμίας σε συνδυασμό με αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=210mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την 1^η απολίνωση (Πίνακας 21).

Πίνακας 21

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	Α/Α:7 ΗΜΕΡ.:3/11/98				
	Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	73.5/52.5	77.55	OXI	OXI	OXI
H=1o-45o (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	78.6/43.8	79/50	NAI	OXI	OXI
H=46omin(1min μετά την επαναιμάτωση)	96.6/55.6	106/67	NAI	OXI	OXI
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	103/45.7	175/105	NAI	OXI	OXI
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	80.5/52.5	102/68	NAI	OXI	OXI
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	187.75/122	210/164	NAI	NAI	NAI

Το όγδοο πρόβατο της ομάδας (Α) εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ κατά το 1^ο λεπτό της επανααιμάτωσης με ΣΑΠ=83mmHg. Χωρίς ΚΕΣ (Πίνακας 22).

Πίνακας 22

Hours(min)	Mean	Max Α.Π.	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ
	Σ.Α.Π.(mmHg)	(mmHg)			.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	42.5/23.5	44/25	OXI	OXI	OXI
H=1o-45o (1 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	63.2/35	80/41	OXI	OXI	OXI
H=46omin(1min μετά την επανααιμάτωση)	73/39.5	83/44	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=47 ^ο -105 ^ο (επανααιμάτωση)					
H=106 ^ο -116 ^ο (2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116 ^ο -125 ^ο (2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

10.4.ΟΜΑΔΑ ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗΣ

Την ομάδα της δεσφερριόξαμίνης(Δ) αποτέλεσαν 6 πειραματόζωα, στα οποία χορηγήθηκε η σιδηροδεσμευτική ουσία (1g δεσφερριόξαμίνης σε 500ml NaCl) ενδοφλεβίως. Όλα τα πρόβατα αυτής της ομάδας εμφάνισαν κακοήθη αρρυθμία (ΚΤ/ΚΜ). Αυτός είναι κι ο λόγος που δεν συνεχίστηκαν τα πειράματα της ομάδας αυτής, ώστε να συμπληρωθούν 8 όπως και στις άλλες ομάδες αφού ήδη από τα 6 είχαν βγει τα συμπεράσματα μας.

Το πρώτο πειραματόζωο της ομάδας αυτής, σύμφωνα και πάλι με την χρονική σειρά που έγιναν τα πειράματα, εμφάνισε ΚΜ από την φάση της επαναιμάτωσης, με ΣΑΠ=80mmHg (Πίνακας 23).

Πίνακας 23

ΟΜΑΔΑ ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:1 ΗΜΕΡ.:14/4/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	100/65	100/65	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=1o-45o (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	98/64.3	99/66	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=46o min(1min μετά την επαναιμάτωση)	113.5/76	115/75	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	68.2/40	80/47	ΝΑΙ	ΝΑΙ	
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

Το δεύτερο πρόβατο της ομάδας (Δ) εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ κατά το 1^ο λεπτό της επανααιμάτωσης με ΣΑΠ=96mmHg. Χωρίς να προηγηθούν συχνές ΚΕΣ (Πίνακας 24).

Πίνακας 24

ΟΜΑΔΑ ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	A/A:2 ΗΜΕΡ.:28/4/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ .
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	80/58	80/58	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-450 (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	64.75/36.75	77/38	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=460min(1min μετά την επανααιμάτωση)	96/52	96/52	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)					
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

Το τρίτο πειραματόζωο της ομάδας (Δ) εμφάνισε ΚΤ στο 1^ο λεπτό της επανααιμάτωσης που ανατάχθηκε αυτόματα και επανεμφάνισε ΚΤ/ΚΜ στην φάση της 2^{ης} ισχαιμίας+αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=236mmHg (Πίνακας 25).

Πίνακας 25

ΟΜΑΔΑ ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:3 ΗΜΕΡ.:28/4/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	115.5/77	117/72	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-45ο (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	117.5/79	118/83	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=46οmin(1min μετά την επανααιμάτωση)	1112.33/61.33	114/58	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
H=47 ^ο -105 ^ο (επαναιμάτωση)	100.25/58.33	105/58	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=106 ^ο -116 ^ο (2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	93.25/55	104/55	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=116 ^ο -125 ^ο (2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	208.66/100	236/100	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ

Το τέταρτο πρόβατο της ομάδας (Δ) έκανε ΚΤ/ΚΜ από την φάση της 1^{ης} ισχαιμίας με ΣΑΠ=102mmHg (Πίνακας 26).

Πίνακας 26

ΟΜΑΔΑ	A/A:4				
ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	ΗΜΕΡ.:12/5/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	92/57.33	115/82	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-450 (1^η απολίνωση/Ισχαιμία)	86.6//36	102/47	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)					
H=47°-105° (επαναιμάτωση)					
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

Το πέμπτο πρόβατο της ομάδας(Δ) εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ στην φάση της 2^{ης} ισχαιμίας+αύξηση της ΑΠ, με ΣΑΠ=220mmHg. ΚΕΣ εμφάνιζε από την φάση της επαναιμάτωσης (Πίνακας 27).

Πίνακας 27

ΟΜΑΔΑ ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:5 ΗΜΕΡ.:9/6/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	98.5/48.5	99/65	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-45o (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	94.5/62.5	99/65	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=46omin(1min μετά την επαναιμάτωση)	125/72.5	132/75	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	133.5/75	135/75	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	135/71.6	140/75	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	212	220	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ

Το έκτο πειραματόζωο της ομάδας(Δ) εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ στην φάση της 2^{ης} απολίνωσης/ισχαιμίας, με ΣΑΠ=85mmHg (Πίνακας 28).

Πίνακας 28

ΟΜΑΔΑ ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:6 ΗΜΕΡ.:9/6/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	86.5/58	88/58	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-450 (1^η απολίνωση/ισχαιμία)	94.33/65.6	98/67	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	80/55	80/55	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	82.5/52.5	85/55	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=106°-116°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)	72.5/50	85/50	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
H=116°-125°(2^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

10.5.ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ & ΔΕΣΦΕΡΡΙΟΞΑΜΙΝΗΣ

Στην ομάδα του συνδυασμού ασκορβικού οξέος και δεσφερριοξαμίνης (A+Δ) χρησιμοποιήθηκαν 8 πειραματόζωα, που τους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως διάλυμα σιδηροδεσμευτικής ουσίας και αντιοξειδωτικής ουσίας (1g δεσφερριοξαμίνης και 1.5gr ασκορβικού οξέος σε 500ml NaCl 0.9). Από αυτά τα 5 δεν εμφάνισαν καμία κακοήθη αρρυθμία (KT/KM) ενώ τα υπόλοιπα 3 εμφάνισαν KT/KM. Όμως, από αυτά τα 3 πρόβατα που εμφάνισαν KT/KM, πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι τα 2 πειράματα δεν εξελίχθηκαν υπό κανονικές συνθήκες σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Στο ένα πείραμα κατά την επαναιμάτωση συνέβη τρώση της στεφανιαίας αρτηρίας και τελικά εμφανίστηκε KT/KM, ενώ στο άλλο χορηγήθηκε στο πρόβατο ανεπαρκής δόση των ουσιών. Άρα, μόνο το τρίτο υπό τις συνθήκες που όριζε το πρωτόκολλο, εμφάνισε KT/KM, ενώ τα προηγούμενα 2, είναι πιθανό, να μην εμφάνιζαν υπό τις κανονικές συνθήκες του πειράματος. Τα πειράματα δεν επαναλήφθηκαν διότι ήδη 5/8 πειραματόζωα δεν εμφάνισαν KT/KM, αποτέλεσμα στατιστικώς σημαντικό.

Το πρώτο πειραματόζωο της ομάδας αυτής (Α+Δ), σύμφωνα και πάλι με την χρονική σειρά που έγιναν τα πειράματα, δεν εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ, κι η ΣΑΠ αυξήθηκε έως 258mmHg (Πίνακας 29)

Πίνακας 29

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ & ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:1 ΗΜΕΡ.:10/2/'98				
	Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	70/45	77/49	OXI	OXI	OXI
H=10-45o (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	100/68	103/62	OXI	OXI	OXI
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	96/52	96/52	OXI	OXI	OXI
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	84.3/45	92/43	OXI	OXI	OXI
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	120.5/55	129/60	OXI	OXI	OXI
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	197.5/110	258/130	OXI	OXI	OXI

Το δεύτερο πειραματόζωο της ομάδας (Α+Δ), επίσης δεν εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ, κι η ΣΑΠ αυξήθηκε έως 243mmHg (Πίνακας 30)

Πίνακας 30

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ & ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:2				
	ΗΜΕΡ.:24/2/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ .
H=0(πριν την 1^η απολίνωση)	142	145	OXI	OXI	OXI
H=10-45o (1^η απολίνωση/Ισχαμία)	139.5	140	OXI	OXI	OXI
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	130	135	OXI	OXI	OXI
H=47^o-105^o (επαναιμάτωση)	137	139	OXI	OXI	OXI
H=106^o-116^o(2^η απολίνωση/ισχαμία)	187	192	ΝΑΙ	OXI	OXI
H=116^o-125^o(2^η απολίνωση/ισχαμία)+ ↑Α.Π.	214.5	243	ΝΑΙ	OXI	OXI

Το τρίτο πειραματόζωο της ομάδας (Α+Δ), δεν εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ, κι η ΣΑΠ αυξήθηκε έως 160mmHg (Πίνακας 31)

Πίνακας 31

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ & ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:3 ΗΜΕΡ.:3/3/'98				
	Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	100/85	102/85	OXI	OXI	OXI
H=10-45ο (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	60.75/40	71/49	OXI	OXI	OXI
H=46οmin(1min μετά την επαναιμάτωση)	64.5/44	75/53	OXI	OXI	OXI
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	49.33/23.3	55/26	OXI	OXI	OXI
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	104	142	NAI	OXI	OXI
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	157.88/100.5	160/115	NAI	OXI	OXI

Το τέταρτο πειραματόζωο της ομάδας (Α+Δ) εμφάνισε ΚΜ στην φάση της 2^{ης} απολίνωσης/ισχαιμίας και αύξησης της ΑΠ, ενώ ΚΕΣ εμφάνισε από την 2^η φάση της ισχαιμίας, χωρίς ΚΤ. Παρατηρήθηκε, ότι από την φάση της 1^{ης} ισχαιμίας εμφάνιζε χαμηλή ΣΑΠ (60-75mmHg) και στην φάση αύξησης της ΣΑΠ, αυτή αυξήθηκε έως 132 mmHg (Πίνακας 32).

Πίνακας 32

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ & ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:4 ΗΜΕΡ.:17/3/98				
	Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.
Η=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	106.5/72.5	119/84	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
Η=10-45ο (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	57.33/28	62/29	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
Η=46οmin(1min μετά την επαναιμάτωση)	73/26	74/30	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
Η=47°-105° (επαναιμάτωση)	68.5/24	75/24	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
Η=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	72/40	75/30	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
Η=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	131	132	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ

Το πέμπτο πειραματόζωο της ομάδας (Α+Δ), δεν εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ, κι η ΣΑΠ αυξήθηκε έως 259mmHg (Πίνακας33).

Πίνακας 33

Hours(min)	Mean	Max Α.Π.	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
	Σ.Α.Π.(mmHg)	(mmHg)			
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	91/56	92/56	OXI	OXI	OXI
H=10-450 (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	77.3/45	85/54	OXI	OXI	OXI
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	80/47	80/47	OXI	OXI	OXI
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	70/38.5	72/41	OXI	OXI	OXI
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	83.33/51	115/80	OXI	OXI	OXI
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	218.5/142	259/150	OXI	OXI	OXI

Το έκτο πειραματόζωο της ομάδας (Α+Δ), επίσης δεν εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ, κι η ΣΑΠ αυξήθηκε έως 258mmHg (Πίνακας 34)

Πίνακας 34

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ & ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:6 ΗΜΕΡ.:20/10/'98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	119/88	130/94	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=10-45ο (1 ^η απολίνωση/Ισχαμία)	90.6/59	98/67	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=460min(1min μετά την επαναιμάτωση)	115.5/64	118/60	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	115.5/60	121/53	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαμία)	70/35	71/38	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαμία)+ ↑Α.Π.	215/142	258/175	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ

Το έβδομο πειραματόζωο της ομάδας (Α+Δ) εμφάνισε ΚΜ, 3 λεπτά μετά την επαναιμάτωση, από αιμορραγία λόγω τρώσης της στεφανιαίας αρτηρίας, με ΣΑΠ<55mmHg (Πίνακας 35).

Πίνακας 35

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ & ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:7 ΗΜΕΡ.:20/10/98				
	Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	95.6	105	OXI	OXI	OXI
H=1o-45o (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	103.33	107	OXI	OXI	OXI
H=46o min(1min μετά την επαναιμάτωση)	52.5	55	NAI	OXI	OXI
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	<50	53	NAI	OXI	NAI
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

* 3min μετά την επαναιμάτωση ΚΜ από αιμορραγία λόγω τρώσης της στεφανιαίας αρτηρίας

Το όγδοο πειραματόζωο της ομάδας (Α+Δ) εμφάνισε ΚΜ, 1 λεπτό μετά την επανααιμάτωση, με ΣΑΠ=56mmHg. Στο πείραμα αυτό χορηγήθηκε ανεπαρκή δόση αντιοξειδωτικών ουσιών (Πίνακας 36).

Πίνακας 36

ΟΜΑΔΑ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ & ΔΕΣΦΕΡ/ΝΗΣ	Α/Α:8 ΗΜΕΡ.:6/10/98				
Hours(min)	Mean Σ.Α.Π.(mmHg)	Max Α.Π. (mmHg)	Κ.Ε.Σ.	Κ.Τ.	Κ.Μ.
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	70.5/45	82/51	OXI	OXI	OXI
H=10-45ο (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	60.8/40	65/44	OXI	OXI	OXI
H=460min(1min μετά την επανααιμάτωση)	56/37	56/37	OXI	OXI	ΝΑΙ
H=47°-105° (επαναιμάτωση)					
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)					
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.					

10.6.Σύγκριση ομάδων

Σύμφωνα, λοιπόν, με τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι (Πίνακες 37,38):

- Στην ομάδα (E) όλα τα πειραματόζωα εμφάνισαν κακοήθη αρρυθμία, όπως και στην ομάδα (Δ).
- Στην ομάδα (A) με την αντιοξειδωτική ουσία, εμφάνισαν ΚΤ/ΚΜ τα 6 στα 8, ενώ 2 δεν εμφάνισαν.
- Αντίθετα, στην ομάδα (A+Δ) με τον συνδυασμό αντιοξειδωτικού παράγοντα και σιδηροδεσμευτικού δεν εμφάνισαν κακοήθη αρρυθμία, αλλά ελάχιστες ΚΕΣ ή καθόλου, τα 5 στα 8 πειραματόζωα. Όσον αφορά τα 3 πρόβατα που εμφάνισαν ΚΤ/ΚΜ, πρέπει να ληφθεί υπ' όψη στα τελικά συμπεράσματά μας, ότι τα 2 πειράματα δεν εξελίχθηκαν υπό κανονικές συνθήκες σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Στο ένα πείραμα κατά την επαναιμάτωση συνέβη τρώση της στεφανιαίας αρτηρίας και τελικά εμφανίστηκε ΚΤ/ΚΜ, ενώ στο άλλο χορηγήθηκε στο πρόβατο ανεπαρκής δόση των ουσιών. Άρα, μόνο το τρίτο υπό τις συνθήκες που όριζε το πρωτόκολλο, εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ.

Πίνακας 37

ΟΜΑΔΕΣ	ΚΤ/ΚΜ				ΟΧΙ ΚΤ/ΚΜ	Σύνολο
	1 ^η απολ.	Επα- ναμ.	2 ^η απολ.	↑ΑΠ		
E	0	3	1	4	0	8
Δ	1	2	1	2	0	6*
A	0	2	1	3	2	8
A+Δ	0	2	0	1	5	8

*Στην ομάδα (Δ) μελετήθηκαν 6 πρόβατα μόνο διότι ήδη με αυτά βγήκαν σημαντικά συμπεράσματα και θεωρήθηκε ολοκληρωμένη η μελέτη όσο αφορούσε την Δεσφερριζαμίνη.

Πίνακας 38

ΟΜΑΔΕΣ	ΚΤ/ΚΜ	Σύνολο	ΟΧΙ ΚΤ/ΚΜ
Ε	8	8/8	0
Δ	6	6/6*	0
Α	6	6/8	2
Α+Δ	3	3/8	5

*Στην ομάδα (Δ) μελετήθηκαν 6 πρόβατα μόνο διότι ήδη με αυτά βγήκαν σημαντικά συμπεράσματα και θεωρήθηκε ολοκληρωμένη η μελέτη όσο αφορούσε την Δεσφερριοξαμίνη.

Συνεπώς, από τις τέσσερις ομάδες που πήραν μέρος στην παρούσα πειραματική μελέτη, στην ομάδα ελέγχου όπως και στην ομάδα της δεσφερριοξαμίνης κατέληξαν όλα τα πρόβατα. Στην ομάδα με την αντιοξειδωτική ουσία (μόνο) κατέληξαν τα περισσότερα, δηλαδή 6/8, ενώ μόνον 3/8 κατέληξαν στην ομάδα του συνδυασμού αντιοξειδωτικής και σιδηροδεσμευτικής ουσίας (Πίνακας 39).

Πίνακας 39

ΟΜΑΔΕΣ	ΘΑΝΑΤΟΣ (ΚΤ/ΚΜ)				Σύνολο
	1 ^η απολ.	Επα- ναιμ.	2 ^η απολ.	↑ΑΠ	
Ε	0	3	1	4	8
Δ	1	2	1	2	6*
Α	0	2	1	3	6
Α+Δ	0	2	0	1	3

*Στην ομάδα (Δ) μελετήθηκαν 6 πρόβατα μόνο διότι ήδη με αυτά βγήκαν σημαντικά συμπεράσματα και θεωρήθηκε ολοκληρωμένη η μελέτη όσο αφορούσε την Δεσφερριοξαμίνη.

Η επέλευση κακοήθους αρρυθμίας δεν μπορεί να αποδοθεί σε υπέρμετρη αύξηση της ΑΠ στα πειράματα που εμφανίστηκε η αρρυθμία. Αντίθετα, οι μεγαλύτερες μέγιστες ΣΑΠ παρατηρήθηκαν στην ομάδα του συνδυασμού Ασκορβικού οξέος και Δεσφερριοξαμίνης(A+Δ) ($185,75 \pm 76,69$) χωρίς να προκληθεί ΚΤ/ΚΜ, όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 40).

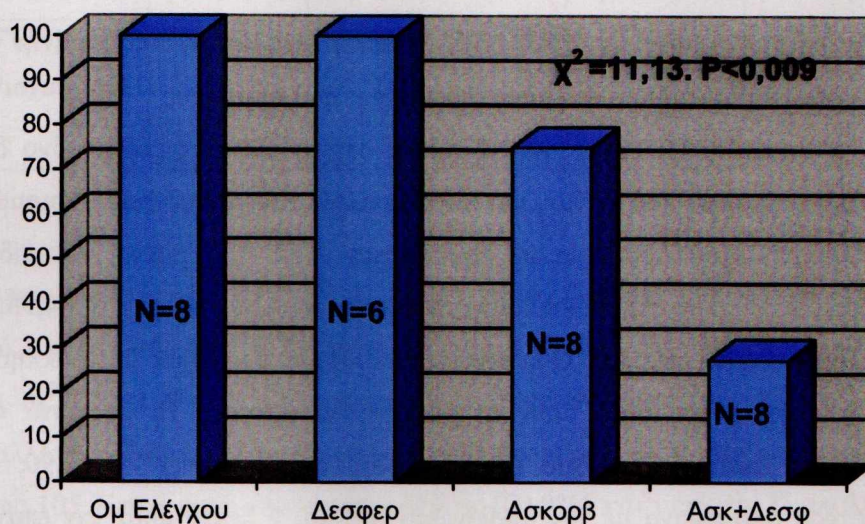
Πίνακας 40

	Ομ. Ελέγχου		Δεσφερριοξαμίνη		Ασκορβικό οξύ		Δεσφ+Ασκ. οξύ		Όλα	
	Χωρίς ΚΤ/ΚΜ	ΚΤ/ΚΜ	Χωρίς ΚΤ/ΚΜ	ΚΤ/ΚΜ	Χωρίς ΚΤ/ΚΜ	ΚΤ/ΚΜ	Χωρίς ΚΤ/ΚΜ	ΚΤ/ΚΜ	Χωρίς ΚΤ/ΚΜ	ΚΤ/ΚΜ
Μέση ΣΑΠ	98,3 $\pm 37,05$ N=30	164,75 $\pm 77,38$ N=8	105,0 $\pm 18,29$ N=20	136,5 $\pm 71,48$ N=6	114,75 $\pm 77,37$ N=34	165,17 $\pm 98,80$ N=6	116,8 $\pm 55,72$ N=40	88,33 $\pm 44,77$ N=3	109,82 $\pm 43,62$ N=124	146,48 $\pm 73,16$ N=23
Μέση μέγιστη ΣΑΠ	136,0 $\pm 35,33$ N=8	164,75 $\pm 77,38$ N=8	111,00 $\pm 20,26$ N=6	136,5 $\pm 71,48$ N=6	151,12 $\pm 63,51$ N=8	165,17 $\pm 98,80$ N=6	185,75 $\pm 76,69$ N=8	80,33 $\pm 40,77$ N=3	148,3 $\pm 59,02$ N=30	146,48 $\pm 73,16$ N=23

Άρα, η κακοήθης αρρυθμία σχετιζόταν περισσότερο με το βαθμό της νέκρωσης του μυοκαρδίου. Άλλωστε ο Σιδερός έδειξε ότι όσο χαμηλότερη είναι η πίεση που απαιτείται για να προκληθεί η αρρυθμία, τόσο μεγαλύτερη είναι η επιρρέπεια του μυοκαρδίου σε κακοήθεις αρρυθμίες⁽¹¹⁾.

10.7. Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων

Από τα δεδομένα του πίνακα 38 φαίνεται ότι στην ομάδα ελέγχου (E) φάνισαν τελικά κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή (KT/KM) 8/8 (100%) των ιραματοζώων, στην ομάδα με δεσφερριοξαμίνη (Δ) 6/6 (100%), στην ομάδα με ασκορβικό οξύ (A) 6/8 (75%) και στην ομάδα με το συνδυασμό ασκορβικού οξέος-δεσφεριοξαμίνης (A+Δ) 3/8 (37,5%). Η διαφορά στην πιθανότητα κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής μεταξύ των 4 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($\chi^2 = 11,134$ με τη διόρθωση Yates, $P < 0,009$ για 3 βαθμούς ελευθερίας, Εικόνα 15). Τα ποσοστά κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής στην ομάδα του συνδυασμού ασκορβικού οξέος-δεσφερριοξαμίνης (37,5%) ήταν σημαντικά ($\chi^2 = 4,654$, $P < 0,03$ για ένα βαθμό ελευθερίας) χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου (100%), αλλά οι διαφορές από τις άλλες δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.



Εικόνα 15. Ποσοστά % πρόκλησης KT/KM στις 4 πειραματικές ομάδες

Ανεξάρτητα από την ομάδα στην οποία ανήκε κάθε πειραματόζωο, η μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση που επιτεύχθηκε στα 23 πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή ήταν $163,44 \pm 64,84$ mm Hg, ενώ στα 7 που δεν προκλήθηκε ήταν $226,43 \pm 57,15$ mm Hg ($t = 2,472$, $P < 0,027$).

Ο Πίνακας 40 συνοψίζει τις μέσες ΣΑΠ και τις μέσες τιμές (\pm SD) της μέγιστης ΣΑΠ που επιτεύχθηκε σε καθένα πειραματόζωο στις ποικίλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Όπως φαίνεται στον Πίνακα, οι μεγαλύτερες μέγιστες ΣΑΠ παρατηρήθηκαν στην ομάδα της δεσφερριοξαμίνης/ασκορβικού οξέος ($185,75 \pm 76,69$) χωρίς να προκληθεί ΚΤ/ΚΜ. Με άλλα λόγια, η ισχυρότερη μαρμαρυγιόγνος δράση (από αύξηση της πίεσης) δεν προκάλεσε ΚΤ/ΚΜ σ' αυτή την ομάδα των πειραματοζώων, που φαίνεται έτσι ότι είχε μια προστασία έναντι της ΚΤ/ΚΜ, προφανώς από τη χρήση του συνδυασμού των φαρμάκων που είχαν χορηγηθεί. Και πάλι, η υψηλότερη ΣΑΠ σ' αυτή την ομάδα επιτεύχθηκε ακριβώς επειδή τα πειραματόζωα ήταν ανθεκτικά στην πρόκληση ΚΤ/ΚΜ κι έτσι η ΣΑΠ εξακολουθούσε να αυξάνεται.

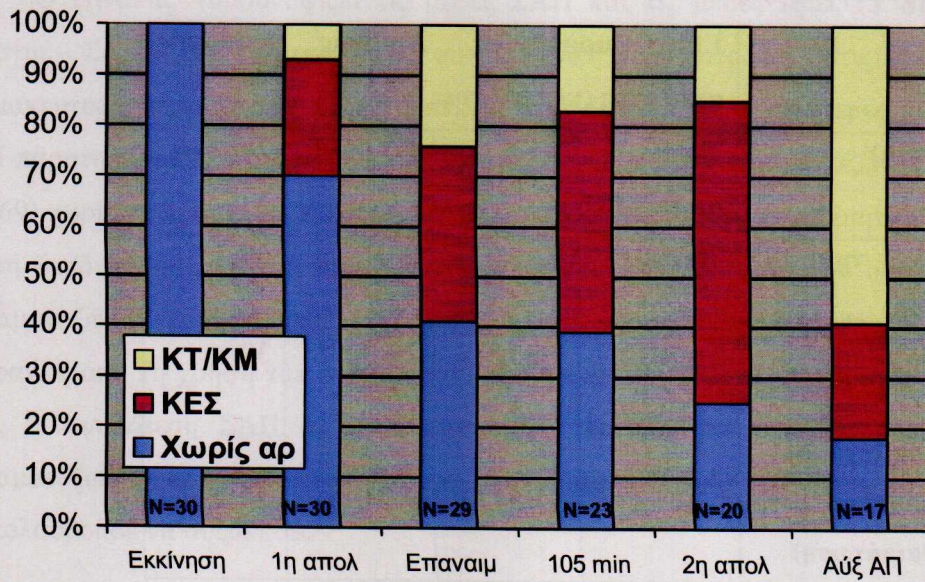
Κάποια κοιλιακή αρρυθμία (ΚΕΣ ή ΚΤ ή ΚΜ) προκλήθηκε σε 69 χειρισμούς στα 30 πειράματα, ενώ σε 77 άλλους χειρισμούς δεν προκλήθηκε καμιά κοιλιακή αρρυθμία. Η μέση συστολική πίεση στα πειράματα με τις αρρυθμίες ($125,06 \pm 61,00$ mm Hg) ήταν σημαντικά ($t = 1,995$, $P < 0,05$) υψηλότερη από εκείνην ($107,61 \pm 41,70$) στα πειράματα που δεν παρατηρήθηκε καμιά αρρυθμία.

Ο πίνακας 41, καθώς και η εικόνα δείχνουν την αρρυθμογόνο δράση των ποικίλων χειρισμών που έγιναν, πιο συγκεκριμένα τον αριθμό των χειρισμών που δεν προκάλεσαν καμιά αρρυθμία, ή προκάλεσαν ΚΕΣ ή ΚΤ/ΚΜ. Η επίδραση των διαφόρων χειρισμών στην αρρυθμογένεση ήταν ανομοιογενής ($\chi^2 = 64,98$, $P < 0.0005$ για 10 βαθμούς ελευθερίας). Ο εντονότερα κακοήθης χειρισμός με πρόκληση ΚΤ/ΚΜ ήταν η αύξηση της ΣΑΠ μετά τη δεύτερη απολίνωση. Τα ποσοστά πρόκλησης ΚΤ/ΚΜ μ' αυτό το χειρισμό (58,8%) ήταν σημαντικά ($\chi^2 = 12,90$, $P < 0,0005$) υψηλότερα από εκείνα με την απολίνωση (6,7%), 1 λεπτό μετά την επαναιμάτωση (24,1% των χειρισμών, $\chi^2 = 4,15$, $P < 0,04$), ως 105 λεπτά μετά την επαναιμάτωση (17,4% των χειρισμών, $\chi^2 = 5,67$, $P < 0,02$) και μετά τη δεύτερη απολίνωση (15,0% των χειρισμών, $\chi^2 = 5,94$, $P > 0,015$). Ο δεύτερος σε κακοήθεια χειρισμός ήταν αμέσως (ως ένα λεπτό) μετά την επαναιμάτωση (24,1%), ποσοστό όμως που δεν διέφερε σημαντικά από των υπόλοιπων χειρισμών με εξαίρεση εκείνον της αύξησης της πίεσης μετά τη δεύτερη απολίνωση.

Πίνακας 41. Αριθμός χειρισμών απόλυτος (και επί τοις %) που προκάλεσαν αντίστοιχες αρρυθμίες.

Hours(min)	Είδος αρρυθμίας. Αριθμός χειρισμός απόλυτος (και επί τοις %).			
	Χωρίς αρρυθμία	ΚΕΣ	ΚΤ/ΚΜ	Σύνολο
H=0(πριν την 1 ^η απολίνωση)	30(100,0)	0	0	30
H=1o-45o (1 ^η απολίνωση/Ισχαιμία)	21(70,0)	7(23,3)	2(6,7)	30
H=46omin(1min μετά την επαναιμάτωση)	12(41,4)	10(34,5)	7(24,1)	29
H=47°-105° (επαναιμάτωση)	9(39,1)	10(43,5)	4(17,4)	23
H=106°-116°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)	5(25,0)	12(60,0)	3(15,0)	20
H=116°-125°(2 ^η απολίνωση/ισχαιμία)+ ↑Α.Π.	3(17,7)	4(23,5)	10(58,8)	17

Γενικά αρρυθμίες (ΚΕΣ ή ΚΤ/ΚΜ) προκλήθηκαν πιο συχνά από το συνδυασμό απολίνωσης και αύξησης της πίεσης (82,3%). Το ποσοστό αυτό ήταν σημαντικά ($\chi^2 = 9,90$, $P < 0,005$) υψηλότερο από εκείνο μετά την 1^η απολίνωση (30,0%), αλλά δεν διέφερε σημαντικά από εκείνο αμέσως μετά την επαναιμάτωση (58,6%), ως 105 λεπτά μετά την επαναιμάτωση (60,9%) και μετά τη 2^η απολίνωση (75,0%). (Εικόνα 16)



Εικόνα 16. Ποσοστά χωρίς αρρυθμία, με ΚΕΣ και με ΚΤ/ΚΜ με τους ποικίλους χειρισμούς, ανεξάρτητα από τη χορήγηση φαρμάκων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει αν ο συνδυασμός του αντιοξειδωτικού παράγοντα (ασκορβικού οξέος) και του σιδηροδεσμευτικού παράγοντα (δεσφερριζαμίνης), μπορεί να προφυλάξει την επιρρέπεια του μυοκαρδίου σε κοιλιακές αρρυθμίες, που προκαλούνται από το Σύνδρομο ισχαιμίας και επαναϊμάτωσης, καθώς και από τον συνδυασμό ισχαιμίας και αύξησης της Αρτηριακής Πίεσης.

Επιλέχθηκε ως πειραματόζωο το πρόβατο, επειδή η ανατομία του καρδιαγγειακού του συστήματος εμφανίζει μεγάλη ομοιότητα με του ανθρώπου^(13,14), και ο συνδυασμός ενός αντιοξειδωτικού παράγοντα μ' έναν σιδηροδεσμευτικό, με βάση τη σκέψη ότι το ασκορβικό οξύ κάτω από συνθήκες έντονης οξειδωτικής πίεσης μπορεί να καταστεί τοξικό και αυτή η μετατροπή μπορεί να καταλύεται από την παρουσία σιδήρου (αντίδραση Fenton). Η δέσμευση του σιδήρου θα μπορούσε επομένως να αποτρέψει τη μετατροπή του προστατευτικού ασκορβικού οξέος σε τοξική ουσία.

Ο συνδυασμός ενός αντιοξειδωτικού παράγοντα μ' έναν σιδηροδεσμευτικό δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε άλλη παρόμοια μελέτη στην διεθνή βιβλιογραφία, και συγκεκριμένα του ασκορβικού οξέος μαζί με την δεσφερριζαμίνη, παρά το γεγονός ότι μεμονωμένα αυτοί οι παράγοντες, έχουν χρησιμοποιηθεί.

Στην ομάδα ελέγχου (E) εμφάνισαν τελικά κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή (KT/KM) 8/8 (100%) των πειραματόζωων, στην ομάδα με δεσφερριζαμίνη (Δ) 6/6 (100%), στην ομάδα με ασκορβικό οξύ (Α) 6/8 (75%) και στην ομάδα με το συνδυασμό ασκορβικού οξέος-δεσφερριζαμίνης (Α+Δ) 3/8 (37,5%). Η διαφορά στην πιθανότητα κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής μεταξύ των 4 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($\chi^2 = 11,134$ με τη διόρθωση Yates, $P < 0,009$ για 3 βαθμούς ελευθερίας, εικόνα Α). Επίσης, το εύρημα ότι η μέγιστη ΣΑΠ που επιτεύχθηκε στα πειραματόζωα που δεν προκλήθηκε KT/KM ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνην στα πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε είναι ενδεικτικό ότι η KT/KM στη συγκεκριμένη ομάδα δεν οφειλόταν σε επιβολή υψηλότερης ΣΑΠ. Εξάλλου το εύρημα αυτό θα αναμενόταν, αφού γινόταν προσπάθεια να αυξηθεί η ΣΑΠ ώσπου να

προκληθεί ΚΤ/ΚΜ. Όσο δεν προκαλούνταν ΚΤ/ΚΜ η προσπάθεια συνεχιζόταν με αποτέλεσμα να αυξηθεί σ' αυτά τα ζώα περισσότερο η ΣΑΠ. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης στη μελέτη μας έγινε με τη χορήγηση μεταραμινόλης που θα μπορούσε να είναι άμεσα υπεύθυνη για την πρόκληση αρρυθμιών. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η δράση της ασκείται αν και όχι απόλυτα, κατ' εξοχήν στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Επιπλέον, οι Σιδεράς και συν.⁽⁸⁾ έδειξαν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης με αφαιμάξη σε πειραματόζωα με κοιλιακές αρρυθμίες που προκλήθηκαν με αύξηση της πίεσης προκαλούσε καταστολή των αρρυθμιών παρά τη συνέχιση της χορήγησης μεταραμινόλης.

Ενώ η μέγιστη ΣΑΠ ήταν χαμηλότερη στα πειραματόζωα που τους προκλήθηκε ΚΤ/ΚΜ παρά σε εκείνα στα οποία δεν προκλήθηκε, η ΣΑΠ στους χειρισμούς που προκάλεσαν οποιαδήποτε κοιλιακή αρρυθμία ήταν υψηλότερη παρά σε κείνους που δεν προκάλεσαν αρρυθμία, όπως θα αναμενόταν από τα ήδη γνωστά ότι δηλαδή η αύξηση της πίεσης έχει αρρυθμογόνο δράση στις κοιλίες^(8-11,111,121,122,124,125,127,128).

Τελικά, η ομάδα με το συνδυασμό δεσφερ+ασκ υπήρξε περισσότερο από τις άλλες ομάδες ανθεκτική στην πρόκληση ΚΤ/ΚΜ παρά τις υψηλότερες τιμές αρρυθμογόνων ερεθισμάτων (υψηλότερη μέγιστη ΣΑΠ) και τους ίδιους προκλητικούς χειρισμούς με τις άλλες ομάδες (απολίνωση, άρση της απολίνωσης, δεύτερη απολίνωση). Συμπεραίνεται ότι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ενδέχεται να προσφέρει μια προστασία έναντι των κακοήθων αρρυθμιών μετά από απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, άρση της απόφραξης και επαναπόφραξη.

11.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες

Θεωρητικά, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης C θα μπορούσε να είναι ευεργετική στις καρδιαγγειακές παθήσεις στις οποίες το οξειδωτικό stress παίζει σημαντικό ρόλο. Κλινικές όμως μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα, έτσι ο ακριβής ρόλος της βιταμίνης αυτής στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου παραμένει άγνωστος.

Σε μια μελέτη που είχε γίνει μεταξύ ιατρών στο Harvard (Harvard Physicians Follow-up Study), η χορήγηση υψηλών ποσοτήτων βιταμίνης C δεν ελάττωσε τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στους άνδρες⁽¹⁶⁴⁾. Η επεξεργασία των δεδομένων της πιο πάνω εργασίας έχει επίσης δείξει ότι η βιταμίνη C δεν συμμετέχει στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου σε άνδρες ηλικίας 55 ετών και άνω, μετά από 12 ετών χορήγηση βιταμίνης C⁽¹⁶⁵⁾.

Σε μια άλλη εργασία είχε βρεθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης C στο πλάσμα δεν συσχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης OEM, ανεξαρτήτως του αν ήταν ή όχι καπνιστές⁽¹⁶⁶⁾. Αυτή η εργασία στηριζόταν σε πληθυσμό 180 ανδρών, ηλικίας 65 ετών και άνω, με ιστορικό OEM και χωρίς την ύπαρξη διάγνωσης στηθάγχης. Επιπλέον, καμία συσχέτιση μεταξύ της λήψης βιταμίνης C και της εκδήλωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν είχε βρεθεί σε μια εργασία στην οποία συμμετείχαν 1462 γυναίκες, που παρακολουθούνταν για 5 χρόνια⁽¹⁶⁷⁾.

Από την άλλη μεριά, σε μια άλλη μελέτη που είχε γίνει στο Φινλανδικό πληθυσμό, είχε βρεθεί ότι η βιταμίνη C μείωνε τη θνητότητα από στεφανιαία νόσο μεταξύ 2.385 γυναικών, χωρίς όμως τα αποτελέσματα αυτά να επιβεβαιώνονται και σε αντίστοιχο πληθυσμό ανδρών (στην εργασία αυτή δεν είχε όμως ληφθεί υπόψη η λήψη από τους συμμετέχοντες σκευασμάτων βιταμίνης A ή βιταμίνης E)⁽¹⁶⁸⁾.

Σε μια άλλη προοπτικού τύπου μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 11.348 ενήλικοι, είχε βρεθεί αντίστροφη σχέση μεταξύ λήψης βιταμίνης C και θανάτου από στεφανιαία νόσο⁽¹⁶⁹⁾. Και σε αυτή την εργασία όμως δεν είχε ληφθεί υπόψη η λήψη άλλων σκευασμάτων βιταμινών από τους συμμετέχοντες.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αρκετά στοιχεία που να αποδεικνύουν την εμπλοκή της βιταμίνης C στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών, όπως είναι η SUVIMAX⁽¹⁷⁰⁾ ίσως μπορέσουν να δώσουν κάποια απάντηση στο πιο πάνω ερώτημα.

Όσον αφορά μελέτες σε πειραματόζωα, οι Σιδερός και συνεργάτες^(8,9) αυξάνοντας μηχανικά ή φαρμακευτικά την αρτηριακή πίεση φυσιολογικών αναισθητοποιημένων σκύλων προκάλεσαν την ανάπτυξη κοιλιακών έκτοπων ρυθμών

ενώ, αντίθετα, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση παρατήρησαν αναστολή προϋπάρχουσας κοιλιακής έκτοπης δραστηριότητας. Η ίδια ερευνητική ομάδα σε κλινική μελέτη⁽¹⁰⁾ εξέτασε την αρρυθμιογόνο επίδραση των οξειών μεταβολών της αρτηριακής πίεσης σε 24 ασθενείς, στους 13 από τους οποίους προκάλεσε αύξηση της αρτηριακής πίεσης με ενδοφλέβια χορήγηση μεταραμινόλης. Επτά από τους ασθενείς αυτούς είχαν ενδείξεις καρδιακού νοσήματος ενώ οι υπόλοιποι 6 είχαν ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό. Η αύξηση της συστολικής πίεσης από 148 ± 22 σε 204 ± 20 mmHg προκάλεσε την εμφάνιση εκτάκτων κοιλιακών συστολών στους 12/13 ασθενείς, ενώ ο αριθμός των έκτοπων κοιλιακών συμπλεγμάτων ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας ή προκάρδιων παλμών. Στην παρούσα μελέτη το εύρημα ότι, η μέγιστη ΣΑΠ που επιτεύχθηκε στα πειραματόζωα που δεν προκλήθηκε ΚΤ/ΚΜ ήταν σημαντικά χαμηλότερη, από εκείνη στα πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε είναι ενδεικτικό ότι η ΚΤ/ΚΜ στη συγκεκριμένη ομάδα δεν οφειλόταν σε επιβολή υψηλότερης ΣΑΠ. Ενώ η μέγιστη ΣΑΠ ήταν χαμηλότερη στα πειραματόζωα που τους προκλήθηκε ΚΤ/ΚΜ παρά σε εκείνα στα οποία δεν προκλήθηκε, η ΣΑΠ στους χειρισμούς που προκάλεσαν οποιαδήποτε κοιλιακή αρρυθμία ήταν υψηλότερη παρά σε κείνους που δεν προκάλεσαν αρρυθμία, όπως θα αναμενόταν από τα ήδη γνωστά ότι δηλαδή η αύξηση της πίεσης έχει αρρυθμιογόνο δράση στις κοιλίες^(8-11,111,121,122,124,125,127,128).

Επίσης, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μελετών σχετικά με την επαναιμάτωση σε καρδιά ποντικού, από τις οποίες άλλες έδειξαν όφελος κι άλλες απέτυχαν να αποδείξουν κάποιο όφελος των εκκαθαριστών ελευθέρων ριζών στις αρρυθμίες επαναιμάτωσης^(176,177).

Μερικές μόνο μελέτες εξετάζουν τον ρόλο των ελευθέρων ριζών στις αρρυθμίες επαναιμάτωσης στην καρδιά σκύλων. Αν και οι ερευνητές έδειξαν ότι οι παράγοντες που εκκαθαρίζουν τις ελεύθερες ρίζες ή αναστέλλουν τον σχηματισμό τους προστατεύουν την καρδιά των σκύλων από μεταϊσχαιμική συστολική δυσλειτουργία. Η εμφάνιση θανατηφόρων αρρυθμιών επαναιμάτωσης, σ' αυτές τις μελέτες ήταν τόσο σποραδική, που ο ρόλος των ελευθέρων ριζών στις αρρυθμίες επαναιμάτωσης ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί^(178,173,179,180,181,174,182,183).

Ένα μεγάλο πρόβλημα με τη χρησιμοποίηση σκύλου στην πρόκληση ισχαιμίας για μελέτη αρρυθμιών επαναιμάτωσης, ήταν η παρουσία σημαντικής παράπλευρης κυκλοφορίας που προστάτευε τις κοιλίες από θανατηφόρες αρρυθμίες⁽¹⁸⁴⁾.

Οι οξυγονοκαθαριστές που έχουν χρησιμοποιηθεί σ' αυτές τις πειραματικές μελέτες προκειμένου να ελεγχθεί αν μειώνουν την επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής λόγω επαναιμάτωσης, σ' αντίθεση με τα συστήματα γένεσης ελευθέρων ριζών, που αυξάνουν στο μέγιστο την ευπάθεια της καρδιάς σε αρρυθμίες⁽¹⁸⁵⁾ είναι η δισμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GP) και η καταλάση (CAT) που επιταχύνουν την πρόσληψη των ηλεκτρονίων από το οξυγόνο για να σχηματισθεί ύδωρ, παρακάμπτοντας τα στάδια των πολύ τοξικών ριζών. Άλλοι οξυγονοκαθαριστές είναι η N-ακετυλοκυστεΐνη, και οι βιταμίνες (ή παράγωγα τους), όπως το ασκορβικό οξύ, η α-τοκοφερόλη και η β-καροτένη, η αλλοπουρινόλη, η μεθειονίνη, η μαννιτόλη, η δεσφερριοξαμίνη⁽¹⁸⁶⁻¹⁹¹⁾.

Η δεσφερριοξαμίνη αντιδρά μ' ελεύθερα ιόντα σιδήρου κι έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την ισχαιμική βλάβη σε καρδιές κουνελιών⁽¹⁹²⁾. Σε σκύλους που χορηγήθηκε δεσφερριοξαμίνη κατά την πρόκληση ισχαιμίας, παρατηρήθηκε βελτίωση στην συστολική λειτουργία της καρδιάς από την βλάβη της επαναιμάτωσης έναντι των σκύλων της ομάδας ελέγχου⁽¹⁹³⁾.

Συνεπώς, μεγάλος αριθμός μελετών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είχε σαν στόχο την μείωση της βλάβης του μυοκαρδίου κατά την επαναιμάτωση, και την μείωση της επίπτωσης των κοιλιακών αρρυθμιών από το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, χρησιμοποιώντας αντιοξειδωτικές ουσίες, ωστόσο τ' αποτελέσματα πολλές φορές ήταν αντιφατικά. Μία από τις αιτίες αυτής της αντιφατικότητας των αποτελεσμάτων στα διάφορα μοντέλα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι τ' αντιοξειδωτικά παρουσία ιόντων μετάλλων, όπως σιδήρου, μπορούν να δράσουν σαν προοξειδωτικά (αντίδραση Fenton). Στην περίπτωση αυτή ικανή ποσότητα ιόντων σιδήρου θα μπορούσε να έχει απελευθερωθεί κατά την διάρκεια ισχαιμίας, ούτως ώστε να υπερκερασθεί η σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού⁽¹²⁾. Άρα, θα ήταν λογικό να υποθέσει κανείς ότι είναι απαραίτητη η χορήγηση σιδηροδεσμευτικών παραγόντων ταυτόχρονα με τη χορήγηση αντιοξειδωτικών.

11.3.Κλινική Σημασία

Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και τμηματικές διαταραχές συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας αποτελούν μια ομάδα με μεγάλη συχνότητα σοβαρών κοιλιακών αρρυθμιών^(194,195) και υψηλό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου^(196,197), που είναι ανάλογος με το βαθμό έκπτωσης της σφαιρικής συστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας^(198,199).

Το οξειδωτικό stress εμπλέκεται στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης^(200,201) και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^(202,162), στην παθολογική συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στην καρδιακή ανεπάρκεια και σε πολλές άλλες διεργασίες που επηρεάζουν την εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων⁽¹³¹⁾.

Η βιταμίνη C έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την ενδοθηλι-εξάρτητη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας σε ασθενείς με διαβήτη⁽¹⁵⁸⁾, σε καπνιστές⁽¹⁵⁹⁾, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο^(160,161) και σε υπερτασικούς^(162,163). Δρα ως η πρώτη γραμμή άμυνας απέναντι στο οξειδωτικό stress στο ανθρώπινο σώμα. Μπορούμε να πούμε ότι η βιταμίνη C μπορεί να παίζει θετικό ρόλο στην πρόληψη της αθηροσκλήρυνσης, εν μέρει βελτιώνοντας την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία. Ο ακριβής ρόλος της βιταμίνης C όμως παραμένει ακόμα ασαφής.

Συμπληρωματικά με την ύπαρξη της πλειάδας των αντιοξειδωτικών ενζύμων, οι οργανισμοί φαίνεται ότι διαθέτουν και ένα άλλο μηχανισμό αντίστασης εναντίον των βλαπτικών δράσεων των δραστικών μορφών οξυγόνου. Αυτός ο μηχανισμός συνίσταται στην δέσμευση ελεύθερων ιόντων μετάλλων (π.χ. Fe και Cu) καθώς και ελεύθερης αίμης ή αιμοσφαιρίνης, ούτως ώστε να αναστέλλουν την συμβολή τους σε αντιδράσεις, οι οποίες προκαλούν την δημιουργία ελεύθερων ριζών π.χ. (αντίδραση Fenton και δημιουργία φερρυλικών μορφών).

Είναι λοιπόν πιθανόν, ότι το οξειδωτικό stress θα αποτελέσει στο άμεσο μέλλον έναν από τους νέους θεραπευτικούς στόχους της στεφανιαίας νόσου και των κλινικών της εκδηλώσεων.

11.4.Περιορισμοί μελέτης

- Πρέπει να ληφθεί υπ' όψη στα τελικά συμπεράσματά μας, ότι από τα 3 πρόβατα της ομάδας (A+Δ) που εμφάνισαν ΚΤ/ΚΜ, στα 2 το πείραμα δεν εξελίχθηκε υπό κανονικές συνθήκες, σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Στο ένα πείραμα κατά την επαναιμάτωση συνέβη τρώση της στεφανιαίας αρτηρίας και τελικά εμφανίστηκε ΚΤ/ΚΜ, ενώ στο άλλο χορηγήθηκε στο πρόβατο ανεπαρκής δόση των ουσιών. Άρα, μόνο το τρίτο υπό τις συνθήκες που όριζε το πρωτόκολλο, εμφάνισε ΚΤ/ΚΜ. Αν είχε τηρηθεί το πρωτόκολλο ακριβώς όπως είχε σχεδιασθεί, τα αποτελέσματα είναι ενδεχόμενο να ήταν πιο εντυπωσιακά (ΚΤ/ΚΜ σε 1-3 από τα 8 πειράματα)

- Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης στη μελέτη μας έγινε με τη χορήγηση μεταραμινόλης που θα μπορούσε να είναι άμεσα υπεύθυνη για την πρόκληση αρρυθμιών. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η δράση της ασκείται αν και όχι απόλυτα, κατ' εξοχήν στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Επι πλέον, οι Σιδερός και συν.⁽⁸⁾ έδειξαν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης με αφαιμάξη σε πειραματόζωα με κοιλιακές αρρυθμίες που προκλήθηκαν με αύξηση της πίεσης προκαλούσε καταστολή των αρρυθμιών παρά τη συνέχιση της χορήγησης μεταραμινόλης. Άλλωστε, η επέλευση κακοήθους αρρυθμίας δεν μπορεί να αποδοθεί σε υπέρμετρη αύξηση της ΣΑΠ στα πειράματα που εμφανίστηκε η αρρυθμία, διότι η μέγιστη ΣΑΠ στα 23 πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε κακοήθη αρρυθμία (ΚΤ/ΚΜ) ήταν $163,44 \pm 64,84$ mmHg, ενώ στα 7 που δεν προκλήθηκε ήταν $226,43 \pm 57,15$ mmHg ($t=2,472$, $P<0,027$).

Εξάλλου το εόρημα αυτό αναμενόταν, αφού γινόταν προσπάθεια να αυξηθεί η ΣΑΠ, ώσπου να προκληθεί ΚΤ/ΚΜ. Όσο δεν προκαλούνταν ΚΤ/ΚΜ η προσπάθεια συνεχιζόταν με αποτέλεσμα να αυξηθεί σ' αυτά τα ζώα περισσότερο η ΣΑΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12^ο

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

☑ Τα ποσοστά κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής στην ομάδα του συνδυασμού ασκορβικού οξέος-δεσφερριοξαμίνης (37,5%) ήταν σημαντικά ($\chi^2 = 4,654$, $P < 0,03$ για ένα βαθμό ελευθερίας) χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου (100%), αλλά οι διαφορές από τις άλλες δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

☑ Η επαναιμάτωση μετά από περίοδο ισχαιμίας αυξάνει την επιρρέπεια των κοιλιών σε κακοήθεις αρρυθμίες. Ο συνδυασμός δεσφερριοξαμίνης και ασκορβικού οξέος 10 λεπτά πριν από την επαναιμάτωση μετριάζει τη βλάβη. Μόνος του καθένας από τους δύο αυτούς παράγοντες δεν έχει την ίδια προστατευτική δράση.

☑ Η επέλευση κακοήθους αρρυθμίας δεν μπορεί να αποδοθεί σε υπέρμετρη αύξηση της πίεσης στα πειράματα που εμφανίστηκε η αρρυθμία. Αντίθετα, η μέγιστη πίεση στα πειράματα που εμφάνισαν κακοήθη αρρυθμία ήταν σημαντικά χαμηλότερη παρά στα πειράματα που δεν εμφάνισαν αρρυθμία. Άρα, η κακοήθης αρρυθμία σχετιζόταν περισσότερο με το βαθμό της νέκρωσης του μυοκαρδίου.

☑ Ενώ η μέγιστη ΣΑΠ ήταν χαμηλότερη στα πειραματόζωα που τους προκλήθηκε ΚΤ/ΚΜ παρά σε εκείνα στα οποία δεν προκλήθηκε, η ΣΑΠ στους χειρισμούς που προκάλεσαν οποιαδήποτε κοιλιακή αρρυθμία ήταν υψηλότερη παρά σε κείνους που δεν προκάλεσαν αρρυθμία, όπως θα αναμενόταν από τα ήδη γνωστά, ότι δηλαδή η αύξηση της πίεσης έχει αρρυθμογόνου δράση στις κοιλίες.

☑ Η ομάδα με το συνδυασμό δεσφερριοξαμίνης+ασκορβικού οξέος υπήρξε περισσότερο από τις άλλες ομάδες ανθεκτική στην πρόκληση ΚΤ/ΚΜ παρά τις υψηλότερες τιμές αρρυθμογόνων ερεθισμάτων (υψηλότερη μέγιστη ΣΑΠ) και τους ίδιους προκλητικούς χειρισμούς με τις άλλες ομάδες (απολίνωση, άρση της απολίνωσης, δεύτερη απολίνωση). Συμπεραίνεται ότι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ενδέχεται να προσφέρει μια προστασία έναντι των κακοηθών αρρυθμιών μετά από απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, άρση της απόφραξης και επαναπόφραξη ενώ η μεμονωμένη χρήση των ουσιών αυτών δεν φαίνεται να έχει προστατευτική δράση.

☑ Οι δραστικές μορφές οξυγόνου στις φυσιολογικές συγκεντρώσεις είναι

πολύτιμες για την άμυνα του οργανισμού. Σε περίσσεια όμως γίνονται τοξικές και μπορούν να προξενήσουν σημαντικές ιστικές βλάβες. Ο βλαπτικός ρόλος τους στο σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μπορεί να είναι σημαντικός. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών, ιδιαίτερα ο συνδυασμός δεσφερριόξαμίνης με ασκορβικό οξύ ενδέχεται να μετριάξει τη βλάβη από επαναιμάτωση αν χορηγηθεί 10 λεπτά πριν από την επαναιμάτωση. Απαιτείται παραπέρα μελέτη του θέματος και είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός και η πραγματοποίηση κλινικών μελετών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

A.N.ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΥ

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ελέγξει εάν ο συνδυασμός του αντιοξειδωτικού παράγοντα (ασκορβικού οξέος) και του σιδηροδεσμευτικού παράγοντα (δεσφερριοξαμίνης), μπορεί να προφυλάξει την επιρρέπεια του μυοκαρδίου σε κοιλιακές αρρυθμίες, που προκαλείται από το σύνδρομο ισχαιμίας και επαναιμάτωσης, καθώς και από τον συνδυασμό ισχαιμίας και αύξησης της Αρτηριακής Πίεσης.

Μέθοδος: Χρησιμοποιήθηκαν 30 (τριάντα) πρόβατα (υπό γενική αναισθησία, ανοικτή θωρακοτομή). Το αρρυθμιολογικό μοντέλλο που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε στην επαναιμάτωση και στον συνδυασμό ισχαιμίας και αύξησης πίεσης. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν οι κοιλιακές αρρυθμίες (ΚΤ/ΚΜ) που προκλήθηκαν σε δύο φάσεις: α) κατά και 60min μετά την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου (προηγήθηκε ισχαιμία 45min με απόφραξη του προσθίου κατιόντα) και β) για χρονική περίοδο 20min μετά από συνδυασμό νέας ισχαιμίας (απολίνωση προσθίου κατιόντα) και αύξησης της πίεσης (ενδοφλέβια χορήγηση μεταραμινόλης και/ή απόφραξη της ανιούσης αορτής). Το δεύτερο εφαρμόστηκε σε όσα πειραματόζωα επέζησαν της πρώτης φάσης. Για τον έλεγχο της αντιαρρυθμικής δράσης του Α, της Δ και του συνδυασμού τους, 10min πριν την επαναιμάτωση χορηγήθηκε ενδοφλέβια, φυσιολογικός ορός σε 8/30 πρόβατα (ομάδα Ελέγχου:Ε), δεσφερριοξαμίνη: 1gr σε 6/30 (ομάδα δεσφερριοξαμίνης: Δ), ασκορβικό οξύ : 1,5gr σε 8/30 (ομάδα ασκορβικού οξέος: Α) και συνδυασμός ασκορβικού οξέος και δεσφερριοξαμίνης σε 8/30 (ομάδα ασκορβικού οξέος και δεσφερριοξαμίνης: Α+Δ).

Αποτελέσματα: Τα 8/8 πειραματόζωα της ομάδας Ε εμφάνισαν ΚΤ/ΚΜ (3/8 κατά την α φάση και 5/8 κατά την β). Τα 6/6 πειραματόζωα της ομάδας Δ εμφάνισαν ΚΤ/ΚΜ (3/6 κατά την α φάση και 3/6 κατά την β), ενώ 6/8 της ομάδας Α παρουσίασαν ΚΤ/ΚΜ (2/6 κατά την α και 4/6 κατά την β φάση). 3/8 πειραματόζωα

της ομάδας A+Δ εμφάνισαν ΚΤ/ΚΜ (2/3 κατά την α και 1/3 κατά την β φάση). Άρα, στην ομάδα ελέγχου (E) εμφάνισαν τελικά κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή(ΚΤ/ΚΜ) 8/8 (100%) των πειραματοζώων, στην ομάδα με δεσφερριοξαμίνη (Δ) 6/6 (100%), στην ομάδα με ασκορβικό οξύ (Α) 6/8 (75%) και στην ομάδα με το συνδυασμό ασκορβικού οξέος-δεσφερριοξαμίνης (Α+Δ) 3/8 (37,5%). Η διαφορά στην πιθανότητα κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής μεταξύ των 4 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($\chi^2 = 11,134$ με τη διόρθωση Yates, $P < 0,009$ για 3 βαθμούς ελευθερίας, εικόνα Α). Τα ποσοστά κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής στην ομάδα του συνδυασμού ασκορβικού οξέος-δεσφερριοξαμίνης (37,5%) ήταν σημαντικά ($\chi^2 = 4,654$, $P < 0,03$ για ένα βαθμό ελευθερίας) χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου (100%), αλλά οι διαφορές από τις άλλες δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Συμπεράσματα: Η ομάδα με το συνδυασμό δεσφερ+ασκ υπήρξε περισσότερο από τις άλλες ομάδες ανθεκτική στην πρόκληση ΚΤ/ΚΜ παρά τις υψηλότερες τιμές αρρυθμογόνων ερεθισμάτων (υψηλότερη μέγιστη ΣΑΠ) και τους ίδιους προκλητικούς χειρισμούς με τις άλλες ομάδες (απολίνωση, άρση της απολίνωσης, δεύτερη απολίνωση). Συνεπώς, ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ενδέχεται να προσφέρει μια προστασία έναντι των κακοήθων αρρυθμιών μετά από απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, άρση της απόφραξης και επαναπόφραξη ενώ η μεμονωμένη χρήση των ουσιών αυτών δεν φαίνεται να έχει προστατευτική δράση.

ABSTRACT

Antiarrhythmic effects of antioxidant and iron binding substances.

An in vivo experimental study.

A.N.Karahaliou

Background: Reperfusion arrhythmias are possibly due to free radicals, while the contraction excitation feedback is the cause of arrhythmias generated by blood pressure elevation (BPE). The aim of this study was to test the antiarrhythmic effects of antioxidant [vitamin C (vit C): 1.5g], iron binding agents [Deferoxamine (Def): 1g] and their combination in an arrhythmia experimental model based on these 2 mechanisms.

Methods: Thirty anaesthetized lambs divided in 4 groups (depending on the infused agent) were studied: saline (8 lambs), combination of vit C and Def (8), Def. (6) and vit C (8). Induction of ventricular arrhythmias was attempted in all studied animals both by ischaemia-reperfusion (phase I) and by combination of ischaemia and BPE (phase II). In all cases ischaemia was caused by ligating the left anterior descending coronary artery distally to the origin of the 1st diagonal, while reperfusion by releasing the ligation 45min afterwards. BPE was achieved by obstructing the ascending aorta or iv metaraminol. All agents were infused intravenously (iv) for 15min and their administration started 30min after the first ligation. Phases I and II lasted 50 and 20 min respectively.

Results: The results are shown in the following table.

	Saline (n=8)	VitC&Def (n=8)	Def (n=6)	VitC (n=8)
	VT/VF	VT/VF	VT/VF	VT/VF
Phase I	3/8	2/8	3/6	2/8
Phase II	5/8	1/8	3/6	4/8
All	8/8	3/8	6/6	6/8

VT: ventricular tachycardia, VF: ventricular fibrillation.

The comparison of the four groups showed a significant statistical difference to the presence VT/VF($\chi^2 = 11,134$, $P < 0,009$) and VitC&Def vs Saline ($\chi^2 = 4,654$, $P < 0,03$).

Conclusions: Iv vit.C and Def combination protects from VT/VF induced by ischaemia-reperfusion and/or BPE. Administration of Def alone does not appear to help, while the action of vit C alone is not clear.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wiggers CJ. Defibrillation of the ventricles. *Circ. Res.* 1953 May,1(3):191-199
2. Davies MJ, Bland JM, Hangarhner JR, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur. Heart J.* 1989,10:203-208
3. Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD, Petersen MA, Schmid-Schonbein GW. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischaemia and reflow in dogs. *Am.J.Physiol.*1986,251:H314-H322
4. Simon RJ Maxwell, Gregory YH Lip. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *International journal of Cardiology* 1997,58:95-117
5. Mc Cord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischaemic tissue injury. *N.Engl.J.Med.* 1985,312:159-163
6. Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium: physiological basis and clinical relevance. *Circ Res* 1982,50:757-766
7. Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: Role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989 I:1309-1312
8. Σιδερίης ΔΑ, Τουμανίδης ΣΤ, Χρυσός ΔΝ, Μερτζανίδης ΕΤ, Βάρδας ΠΕ, Μουλόπουλος ΣΔ. Η επίδραση των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης στον καρδιακό ρυθμό. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1985,26:52-57
9. Sideris DA, Chrysos DN, Maliaras GK, Michalis LK, Mouloupoulos SD. Effect of acute hypertension on the cardiac rhythm. Experimental observations. *J Electrocardiol* 1988,21:183-191
10. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L, Adractas A, Mouloupoulos SD. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987, 8:45-52
11. Sideris DA. High blood pressure and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1993,14:1548-1553

12. Healing G, Gower J, Fuller B, Green C. Intracellular iron redistribution. An important determinant of reperfusion damage to rabbit kidneys. *Biochem. Pharmacol.* 1990,39:1239-1245
13. Shofti R, Zaretzki A, Cohen E, Engel A, Bar-EIY. The sheep as a model for coronary artery bypass surgery. *Lab Anim* 2004,38:149-157
14. Sheng Wang, Gregory J. Dusting, Clive N. May & Owen L. Woodman. 3',4'-Dihydroxyflavonol reduces infarct size and injury associated with myocardial ischaemia and reperfusion in sheep. *British J Pharm* 2004, 142:443-452
15. Grande P, Pedersen A. Myocardial infarct size: correlation with cardiac arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1984;5:622-627
16. Chung EK. *Principles of Cardiac Arrhythmias*, 2nd Ed Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1977
17. Morganroth J. Premature ventricular complexes: diagnosis and indications for therapy. *JAMA* 1984, 252:673-676
18. Bruce B Lerman, et al: Ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside.* (Edited by) Douglas P Zipes Jose Jalife. 3rd Ed.
19. David J Callans and Mark E Josefsen: Ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside.* (Edited by) Douglas P Zipes Jose Jalife. 3rd Ed.
20. Hallstrom AP, Eisenberg MS., Bergner L. The persistence of ventricular fibrillation and its implication for evaluating EMS. *Emerg. Health Serg. Q* 1982 Summer;1(4):41-49
21. De Luna AB, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmias on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989, 117:151-159
22. Robinson GC. A study with the electrocardiograph of the mode of death of the human heart. *J Exp Med* 1912,16:291-302
23. McMichael J. History of atrial fibrillation 1628-1819, Harvey, de Senac, Laennec. *Br Heart J* 1982, 48(3):193-197
24. Schaffer WA, Cobb LA. Recurrent ventricular fibrillation and modes of death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1975, 293:260-262

25. Cobb LA, Werner JA, Trobaugh GB. Sudden cardiac death: A decade's experience with out-of-hospital resuscitation. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1980, 49:31-36
26. Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, Cassidy DM, Vassallo JA, Flores BT, Josephson ME. Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and patients without organic heart disease. *Am J Cardiol* 1984, 54:997-1002
27. Deal BJ, Miller SM, Scagliotti D, Prechel D, Gallastegui JL, Hariman RJ. Ventricular tachycardia in a young population without overt heart disease. *Circulation* 1986, 73:1111-1113
28. Horan MJ, Kennedy HL. Ventricular ectopy: history, epidemiology and clinical implications. *JAMA* 1984, 251:380-386
29. Julian DG. The history of coronary care units. *Br Heart J* 1987, 57:497-502
30. Chiang BN, Perlman LV, Ostrander LD, Epstein FH. Relationship of premature systoles to coronary heart disease and sudden death in the Tecumseh epidimiologic study. *Ann Intern Med* 1969,70:1159-1166
31. De Souza N, Bissett JK, Kane JJ, et al. Ectopic ventricular prematurity and its relationship to ventricular tachycardia in acute myocardial infarction in man. *Circulation* 1974;50:529-533
32. Fisher FD, Tyroler HA. Relationship between ventricular premature contractions on routine electrocardiography and subsequent sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1973;47:712-719
33. Vismara LA, Amsterdam EA, Mason DT. Relation of ventricular arrhythmias in the late hospital phase of acute myocardial infarction to sudden death after hospital discharge. *Am J Med* 1975;59:6-12
34. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971;44:130-142
35. El-Sherif N, Myerburg RJ, Scherlag BJ. Electrocardiographic antecedents of primary ventricular fibrillation. Value of the R on T phenomenon in myocardial infarction. *Br Heart J* 1976;38:415-422
36. Lown B, Graboyes TB. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1977,39:910-918

37. Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962, 25:947-961
38. Messineo FC. Ventricular ectopic activity: Prevalence and risk. *Am J Cardiol* 1989,64:53J-56J
39. Ruskin JN. Ventricular extrasystoles in healthy subjects. *N Engl J Med* 1985,312:238-239
40. Orth-Gomer K, Hogstedt C, Bodin L, Soderholm B. Frequency of extrasystoles in healthy male employees. *Br Heart J* 1986,55:259-264
41. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 1985, 312:193-197
42. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects ≥ 60 years of age. *Am J Cardiol* 1992,70:748-751
43. Busby JM, Shefrin EA, Fleg JL. Prevalence and long-term significance of exercise-induced frequent or repetitive ventricular ectopic beats in apparently healthy volunteers. *JACC* 1989,14:1659-1665
44. Κόκκινος Δ. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας στην αρτηριακή υπέρταση. Παθογένεια-Επιπλοκές-Θεραπεία. *Καρδιολογικά Θέματα* 1990, 303-335
45. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and risk of death in patients with left ventricular hypertrophy. *JACC* 1993,22:1111-1116
46. Olshausen K, Schwarz F, Apfelbach J, Rohrig N, Kramer B, Kubler W. Determinants of incidence and severity of ventricular arrhythmias in aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1983, 51:1103-1109
47. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, Devereux RB, Niles N, Kramer-Fox R, Borer JS. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1985,55:1545-1549

48. McKenna WJ, England D, Doi YL, Deanfield JE, Oakley C, Goodwin JF. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981,46:168-172
49. Maron BT, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE. Prognostic significance of 24 hour monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A prospective study. *Am J Cardiol* 1981,48:252-257
50. Olshausen K, Von Schafer A, Mehmel HC, Schwarz F, Sengess J, Kubler W. Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984,51:195-201
51. Bigger JT. Why patients with congestive heart failure die: arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987,75:suppl IV:28-35
52. Julian DG, Valentine PA, Miller GG. Disturbances of rate, rhythm and conduction in acute myocardial infarction: a prospective study of 100 consecutive unselected patients with the aid of electrocardiographic monitoring. *Am J Med* 1964,37:915-927
53. Cambell RWF, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction. Natural history study. *Br Heart J* 1981, 46:351-357
54. Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1981,49:1-15
55. Draper MH, Weidmann S. Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular microelectrode. *J Physiol* 1951,115:74-94
56. West TC. Ultramicroelectrode recording from the cardiac pacemaker. *J Pharmacol Exp Ther* 1955,115:283-290
57. Hoffman BF, Cranefield PF. *Electrophysiology of the heart*. New York: McGraw-Hill, 1960
58. Rozanski GJ, Lipsius SL. Electrophysiology of functional subsidiary pacemakers in canine right atrium. *Am J Physiol* 1985,249:H594-603
59. Vassalle M. Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers. *Circ Res* 1970,27:361-377
60. Vassalle M. The relationship among cardiac pacemakers: overdrive suppression. *Circ Res* 1977,41:269-277

61. Vassalle M, Levine MJ, Stuckey JH. On the sympathetic control of ventricular automaticity: the effects of stellate ganglion stimulation. *Circ Res* 1968,23:249-258
62. Rosen MR, Gelband H, Merker C, Hoffman BF. Mechanisms of digitalis toxicity. Effects of ouabain on phase four of canine Purkinje fiber transmembrane potential. *Circulation* 1973,47:681-689
63. Vassalle M. Cardiac pacemaker potentials at different extra- and intracellular K concentration. *Am J Physiol* 1965,208:770-775
64. Dubel J, Trautwein W. Das Aktionspotential und Mechanogramm des Herzmuskels unter dem Einfluss der Dehnung. *Cardiologia* 1954,25:344-362
65. Guharay F, Sachs F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J Physiol (Lond)* 1984,352:685-701
66. Kent RL, Hooper JK, Cooper G. Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium: role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res* 1989,64:74-85
67. Hansen DE, Borganelli M, Stacy GP Jr, Taylor LK. Dose-dependent inhibition of stretch-induced arrhythmias by gadolinium in isolated canine ventricles. Evidence for a unique mode of antiarrhythmic action. *Circ Res* 1991,69:820-831
68. Hauswirth O, Noble D, Tsien RW. The mechanism of oscillatory activity at low membrane potentials in cardiac Purkinje fibers. *J Physiol* 1969,200:255-265
69. Hoffman BF, Dangman KH. Are arrhythmias caused by automatic impulse generation? In: Paes de Carvalho A, Hoffman BF, Lieberman M, eds. *Normal and Abnormal Conduction in the Heart*. Mount Kisco NY: Futura Publishing Co., Inc., 1975:200
70. Cranefield PF. *The Conduction of the Cardiac Impulse: The Slow Response and Cardiac Arrhythmias*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co., Inc., 1975:207
71. Wit AL, Rosen MR. Afterdepolarizations and triggered activity: distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. In: Fozzard HA, et al., eds. *The Heart and Cardiovascular System*. Scientific Foundations. New York: Raven Press, 1991:2113
72. Cranefield PF, Aronson RS. *Cardiac Arrhythmias: Triggered Activity and Related Mechanisms*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co., 1988

73. Brachmann J, Scherlag BJ, Rosenstraukh LV, Lazzara R. Bradycardia dependent triggered activity: relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. *Circulation* 1983,68:846-856
74. Bonatti V, Rolli A, Botti G. Monophasic action potential studies in human subjects with prolonged ventricular repolarization and long QT syndrome. *Eu Heart J*, 1985, 6 suppl D:131-143
75. Ferrier GR, Moffat MP, Lukas A. Possible mechanisms of ventricular arrhythmias elicited by ischaemia followed by reperfusion: studies on isolated canine ventricular tissues. *Circ Res* 1985,56:184-194
76. Malfatto G, Rosen TS, Rosen MR. The response to overdrive pacing of triggered atrial and ventricular arrhythmias in the canine heart. *Circulation* 1988,77:1139-1148
77. Ferrier GR, Saunders JH, Mendez C. A cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophanthidin. *Circ Res* 1973,32:600-609
78. Han J, Moe GL. Nonuniform recovery of excitability of ventricular muscle. *Circ Res* 1964,14:44-60
79. Overholt ED, Joyner RW, Veenstra RD, Rawling D, Wiedmann R. Unidirectional block between Purkinje and ventricular layers of papillary muscles. *Am J Physiol* 1984,247:H584-595
80. De la Fuente D, Sasyniak BL, Moe GK. Conduction through a narrow isthmus in isolated canine atrial tissue: a model of the WPW syndrome. *Circulation* 1971,44:803-809
81. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev*, 1989,69:1049-1169
82. Wit AL, Janse MJ. The ventricular arrhythmias of ischemia and infarction. *Electrophysiological mechanisms*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing, Co. Inc.,1993
83. Wells JJJ, MacLean WA, James TN, Waldo AL. Characterization of atrial flutter: Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. *Circulation* 1979,60:665-673

84. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959,58:59-70
85. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In Zipes DP, Jalife JJ, eds. *Cardiac arrhythmias*. New York:Grune and Stratton:265,1985
86. Janse MJ, Van Capelle FJL, Freud GE, Durrer D. Circus movement within the AV node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recording in the isolated rabbit heart. *Circ Res*, 1971,28:403-414
87. Stevenson WG et al: Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 1993,88:1647-1670
88. De Bakker JMT et al: Slow conduction in the infarcted human heart: Zigzag course of activation. *Circulation* 1993, 88:915-926
89. Jeanne E Poole and Gust H Bardy: Sudden Cardiac Death. *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. (Edited by) Douglas P Zipes Jose Jalife. 3rd Ed
90. Moe GK, Jalife J. A mathematical model of parasystole and its application to clinical arrhythmias. *Circulation* 1977,56(6):968-979
91. Knol P. Über die Veränderungen der Herzschlages bei reflektorischer Erregung des vasomotorischen Nervensystemes so wie bei Steigerung des intrakardialen Druckes überhaupt. *Sitzber Akad Wiss. Wien* 1872, 66:195-250
92. White PD. *Heart Disease*. New York: The MacMillan Co, 1948:856-857
93. Stauch Von M. Die QT-Zeit des Isolierten Froschherzen bei isotonischer und isometrischer Kontraktion. *Z Sur Kreislaufforschung* 1960,49:986-998
94. Stauch Von M. Electromechanische beziehungen am isolierten Frosch Herzen. (Das monophasische aktionpotential bei isotonischer und isometrischer kontraktion). *Arch Kreislaufforschung* 1966,49:1-14
95. Lab MJ. Is there mechano-electric transduction in cardiac muscle? The monophasic action potential of frog ventricle during isometric and isotonic contraction with calcium deficient perfusion(abstr). *S Afr J Med Sci* 1968,33:60
96. Calkins H, Maughan WL, Kass DA, Sagawa K, Levine JH. Electrophysiological effect of volume load in isolated canine hearts. *Am J Physiol* 1989,256:H1697-H1706

97. Levine JH, Guarnieri T, White RI, Kadish AH, Calkins H, Kann JS. Changes in myocardial repolarization in patients undergoing balloon valvuloplasty for congenital pulmonary stenosis: evidence for contraction-excitation feedback in human. *Circulation* 1988,77:70-77
98. Taggart P, Sutton PMI, Treasure T, Lab M, O'Brien W, Runnalls M, Swanton H, Emanuel RW. Monophasic action potentials at discontinuation of cardiopulmonary bypass: evidence for contraction-excitation feedback in man. *Circulation* 1988, 77:1266-1275
99. Reiter MJ, Synhost DR, Mann DE. Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1988,62:554-562
100. Spear JF, Moore EN. Stretch-induced excitation and conduction disturbances in the isolated rat myocardium. *J Electrocardiol* 1972, 5:15-24
101. Dominguez G, Fozzard HA. Effect of stretch on conduction velocity and cable properties of cardiac Purkinje fibers. *Am J Physiol* 1979,237:C119-C124
102. Lab MJ, Allen DG, Orchard CH. The effects of shortening on myoplasmic calcium concentration and on the action potential in mammalian ventricular muscle. *Circ Res* 1984,55:825-829
103. Lab MJ. The effect on the left ventricular action potential of clamping the aorta. *J Physiol Lond* 1969,202:73-74P
104. Lab MJ. Mechano-electric interaction in cardiac muscle (PhD thesis). London: University of London:1974
105. Lab MJ. Mechanically dependent changes in action potentials recorded from the intact frog ventricle. *Circ Res* 1978,42:519-528
106. Lab MJ. Depolarization produced by mechanical changes in normal and abnormal myocardium. *J Physiol Lond* 1978,284:143-144P
107. Covell JW, Lab MJ, Pavalec R. Mechanical induction of paired action potentials in intact heart *in situ*. *J Physiol Lond* 1981,320:34P
108. Jones CM, Lab MJ. Increased afterload reduces monophasic action potential duration in porcine left ventricle *in situ*. *J Physiol Lond* 1985,365:62P
109. Ford EL, Campbell NP. Effect of myocardial shortening velocity on duration of electrical and mechanical systole. *Br Heart J* 1980,44:179-183
110. Taggart P, Sutton P, John R, Lab M, Swanton H. Monophasic action potential recordings during acute changes in ventricular loading induced by the Valsalva manoeuvre. *Br Heart J* 1992,67:221-229.

111. Siogas K., Pappas S., Graekas G., Goudevenos J., Liapi G., Sideris DA. Segmental wall motion abnormalities alter vulnerability to ventricular ectopic beats associated with acute increases in aortic pressure in patients with underlying coronary artery disease. *Heart*, 1998 79, 268-273
112. Σιόγκας Γ.Κ. Η αρρυθμιογόνος επίδραση της οξείας αύξησης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. *Διδ.Διατριβή* 1997,35
113. Kannel WB, Gordon T, Offut D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Am Intern Med* 1969,71:89-105
114. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frolich ED. Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984,77:18-22
115. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *New Eng J Med* 1987,317:787-792
116. James MA, Jones V. The paradoxical role of left ventricular hypertrophy in wall stress-related arrhythmia. *J Hypertens* 1992,10:167-172
117. Stewart DE, Ikram H, Espiner EA, Nicholls MG. Arrhythmogenic potential of diuretic induced hypokalaemia in patients with mild hypertension and ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1985, 54:290-297
118. Madias JE, Madias NE, Gavras HP. Nonarrhythmogenicity of diuretic-induced hypokalemia. *Arch Int Med* 1984, 144:2171-2176
119. Papademetriou V. Diuretics, hypokalemia, and cardiac arrhythmias: A critical analysis. *Am Heart J* 1986, 111:1217-1224
120. Khair GK, Kochar MS. Mild hypertension, diuretics, and cardiac arrhythmias: Consensus amid controversy? *Am Heart J* 1988, 116:216-219
121. Sideris DA. The importance of blood pressure in the emergence of arrhythmias. *Eur Heart J* 1987,8(Suppl D):129-131
122. Sideris DA, Toumanidis ST, Kostis EB, Diakos A, Mouloupoulos SD. Arrhythmogenic effect of high blood pressure: Some observations on its mechanism. *Cardiov Res* 1989,23:983-992
123. Levine JH, Guarnieri T, White RI, Kadish AH, Calkins H, Kan JS. Changes in myocardial repolarization in patients undergoing balloon

valvuloplasty for congenital pulmonary stenosis:evidence for contraction-excitation feedback in human. *Circulation* 1988,77:70-77

124. Σιδεράς ΔΑ, Τουμανίδης ΣΘ, Κωστής ΕΒ, Διάκος Α, Μαλιάρας Γ, Μουλόπουλος ΣΔ. Αρτηριακή πίεση και κοιλιακές αρρυθμίες. Σημασία της κοιλιακής διάτασης. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1987,28:301-306

125. Sideris DA, Toumanidis ST, Kostis EB, Spyropoulos G, Mouloupoulos SD. Effect of adrenergic blockade on pressure-related ventricular arrhythmias. *Acta Cardiol* 1991,46:215-225

126. Verrier R, Calvert A, Lown B, Axelrod P. Effect of acute blood pressure elevation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Physiol* 1974,226:893-897

127. Sideris DA, Toumanidis ST, Anastasiou-Nana Maria, Zakopoulos N, Kitsiou Anastasia, Tsagarakis K, Mouloupoulos SD. The circadian profile of extrasystolic arrhythmia: its relationship to heart rate and blood pressure. *Int J Cardiol* 1992,34:21-31

128. Sideris DA, Kontoyannis DA, Anastasiou-Nana M, Diakos A, Mouloupoulos SD. Effect of blood pressure on variations in ventricular ectopy. *J Ambul Monit* 1990,3:119-127

129. Keaney J, Vita J: Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995, Vol XXXVIII, No.2:129-154

130. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG: Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest.* 1993,91:2546-2551

131. Ohara Y, Peterson TE, Zheng B: Lysophosphatidycholine increases vascular superoxide anion production via protein kinase C activation. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 1998,14:1007-1013

132. Peterson TE, Peppas V, Ueba H: Opposing effects of reactive oxygen species and cholesterol on endothelial nitric oxide synthase and endothelial cell caveolae. *Circ Res* 1999,85:29-37

133. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M: Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1979,96:1513-1519

134. Schindler TH, Nitzsche E, Jeserich M: Ascorbic acid improves endothelial dysfunction in coronary microcirculation in hypertensive patients in 3 months follow-up. *Circulation* 1998, Suppl: i-175
135. Porkkala-Sarataho E, Nyysönen K, Salonen JT: Increased oxidation resistance of atherogenic plasma lipoproteins at high vitamin E levels in non-vitamin E supplemented men. *Atherosclerosis* 1996,124(1):83-94
136. Tesfamariam B, Cohen RA: Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992,263:H321-H326
137. Langenstroer P, Pieper GM: Regulation of spontaneous EDRF release in diabetic rat aorta by oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1992,263:H257-H265
138. Pieper GM, Langenstroer P, Siebeneich W: Diabetic-induced endothelial dysfunction in rat aorta: role of hydroxyl radicals. *Cardiovasc Res* 1997,34:145-156
139. Kawamura M, Heinecke JW, Chait A: Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway. *J Clin Invest* 1994,94:771-775
140. Ellis EA, Grant MB, Murray FT: Increased NADH oxidase activity in the retina of the BBZ/Wor diabetic rat *Free Rad Biol Med* 1998,29(24):111-120
141. Σιδερίης ΔΑ. Ελεόθερες ρίζες και η σημασία τους για την καρδιά. *Καρδιολογικά Θέματα* 1999, 41-52
142. Halliwell B, Gutteridge JMC: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984,219:1-14
143. Γάλαρης Δ. Ελεόθερες ρίζες: Χημεία –Βιοχημεία. *Ιωάννινα* 1997
144. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF : Direct detection of free radicals in reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res* 1987,61:757-760
145. Blaustein AS, Schine L, Brooks WW, Franburg BL, Bing OH: Influence of exogenously generated oxidant species on myocardial function. *Am J Physiol* 1986,250:H595-599
146. Hearse DJ, Tosaki A: Free radicals and calcium : simultaneous interacting triggers as determinant of vulnerability to reperfusion-arrhythmias in the rat heart. *J Moll Cell Cardiol* 1988,20:213-223
147. Roy Rs, McCord JM: Superoxide and ischaemia: conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. In: Greenwald R, Cohen G, eds. *Oxyradicals*

- and their scavenger systems, Vol 2. Cellular and Molecular Aspects. New York: Elsevier Science 1983,145-153
148. Maxwell SRJ, Lip GYH: Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. Intern J Cardiol 1997,58:95-117
149. Chambers DE, Parks DA, Patterson G, et al: Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischaemia. J Moll Cell Cardiol 1985,17:145-152
150. Simpson PJ, Todd RF, Fantone JC, Mickelson JK, Griffin LD, Lucchesi BR: Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (Anti-MOI, Anti-CD116) that inhibits leukocyte adhesion. J Clin Invest 1988,81:624-629
151. Vlessis AA, Miler-Riker L: Potential role of mitochondrial calcium metabolism during reperfusion injury. Am J Physiol 1989,256:C1196-C1206
152. Yamazaki S, Fujibayashi Y, Rajagopalan RE, Meerbaum S, Corday E: Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog. J Am Coll Cardiol 1986,7:564-572
153. Hoeschen RJ. Oxidative stress and cardiovascular disease. Can J Cardiol 1997,13:1021-1025
154. Nuttall SL, Kendall MJ, Martin U. Antioxidant therapy for the prevention of cardiovascular disease. Q J Med 1999,92:239-244
155. Rice-Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. Free Radic Biol Med 1993,15:77-96
156. Tousoulis D, Davies F, Toutouzas P. Effects of vitamin C on nitric oxide activity in coronary atherosclerosis. Am Int Med 1999,131:156-157
157. Spencer AP, Carson DS, Crouch MA. Vitamin E and coronary artery disease. Arch Intern Med 1999,159:1313-1320
158. Timimi FK, Ting HH, Haley EA, et al. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1998,31:552-557
159. Raitakari QT, Adams MR, McCredie RJ, et al. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement but no sustained beneficial effect. J Am Coll Cardiol 2000,35:1616-1620

160. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, et al. Ascorbic acid reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996,93:1107-1113
161. Gokce N, Keaney JF Jr, Frei B, et al. Long-term ascorbic acid administration reserves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999,99:3234-3240
162. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997,96:1513-1519
163. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998,97:2222-2229
164. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993,328:1450-1456
165. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study H-a randomized trial of beta carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000,10:125-134
166. Riemersma RA, Carruthers KF, Elton RA, Fox KA. Vitamin C and the risk of acute myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2000,71:1181-1186
167. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Rastogi S. Usefulness of antioxidant vitamins in suspected acute myocardial infarction (the Indian experiment of infarct survival-3). *Am J Cardiol* 1996,77:232-236
168. Salonen JT, Salonen R, Penttila I, et al. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium, vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985,56:226-231
169. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiol* 1992,3:194-202
170. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, et al. 'The SU.VI.MAX Study': a primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers. *Supplementation on Vitamines et Miniraux Antioxydants*. *Food Chem Toxicol* 1999,37:925-930

171. Markovitz LJ, Savage EB, et al. Large animal model of left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg* 1989,48(6):838-845
172. Maxwell MP, et al. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1987,21(10):737-746
173. Bolli R, BS Patel, W-X Zhu, PG O'Neill, CJ Hartely, ML Charlat, R Roberts. The iron chelator desferrioxamine attenuates postischemic ventricular dysfunction. *Am J Physiol* 1987,253(Heart Circ Physiol 22):H1372-H1380
174. Myers M.L., R. Bolli, RF Lekich, et al. Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischaemia. *Circulation* 1985,72:915-921
175. David L Jardine, Christopher J Charles, Rachel K Ashton et al. Increased cardiac sympathetic nerve activity following acute myocardial infarction in a sheep model. *J. Physiol.* 2005,565(Pt1):325-333
176. Coetzee W.A, P.Owen, S C Dennis, S Saman, LH Opie. Reperfusion damage: free radicals mediate delayed membrane changes rather than early ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res.*1990,24:156-164
177. Hagar J.M., SL Hale, JP Ilvento, RA Kloner. Lack of significant effects of superoxide dismutase and Catalase on development of reperfusion arrhythmias. *Basic Res Cardiol* 1991,86:127-135
178. Bolli R, BS Patel, MO Jeroudi, EK Lai, PB McCay. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap α -phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest* 1988,82:476-485
179. Bolli R, W-X Zhu, CJ Hartley, LH Michael, JE Repine, ML Hess, et al. Attenuation of dysfunction in the postischemic "stunned" myocardium by dimethylthiourea. *Circulation* 1987,76:458-468
180. Farber NE, GM Vercelloti, HS Jacob, GM Pieper, GJ Gross. Evidence for a role of iron-catalyzed oxidants in functional and metabolic stunning in the canine heart. *Circ Res* 1988,63:351-360
181. Gross GJ, NE Farber, HF Hardman, D.C. Warltier. Beneficial actions of superoxide dismutase and Catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol* 1986, 250(Heart Circ Physiol 19):H372-H377

182. Myers ML, R Bolli, RF Lekich, et al. N-2-mercaptopropionylglycine improves recovery of myocardial function after reversible regional ischaemia. *J Am Coll Cardiol* 1986,8:1161-1168
183. Przyklenk K, RA Kloner. Superoxide dismutase plus Catalase improve contractile function in the canine model of the "stunned myocardium". *Circ Res* 1986,58:148-156
184. Bolli R, BS Patel. Factors that determine the occurrence of reperfusion arrhythmias. *Am Heart J* 1988,115:20-29
185. Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res* 1992,26:101-108
186. Bernier M, Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion arrhythmias:dose-related protection by anti-free radical interventions. *Am J Physiol* 1989,256:H1344-1352
187. Bernier M, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias:mechanisms of protection by glucose and mannitol. *Am J Physiol* 1988,254:H862-870
188. Riva E, Manning AS, Hearse DJ. Superoxide dismutase and the reduction of reperfusion-induced arrhythmias: in vivo dose-response studies in the rat. *Cardiovasc Drug Ther* 1987,1:133-139
189. Woodward B, Zakaria MNM. Effect of some free radical scavengers on reperfusion induced arrhythmias in the isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1985,17:485-493
190. Nejima J, Knight DR, Fallon JT et al. Superoxide dismutase reduces reperfusion arrhythmias but fails to salvage regional function or myocardium at risk in conscious dogs. *Circulation* 1989,79:143-153
191. Watanabe N, Inoue M, Morino Y. Inhibition of post ischaemic reperfusion arrhythmias by an SOD derivative that circulates bound to albumin with prolonged in vivo half life. *Biochem Pharmacol* 1989,79:143-153
192. Myers CL, Weiss SJ, et al. Involvement of hydrogen peroxide and hydroxyl radical in the "oxygen paradox": reduction of creatine kinase release by Catalase, allopurinol or deferoxamine but not by superoxide dismutase. *J Mol Cell Cardiol* 1985,17:675-685
193. Bolli R, Patel BS, Zhu WX et al. The iron chelator desferioxamine attenuates postischaemic ventricular dysfunction. *Am J Physiol* 1987,253:H1372-H1380

194. Calvert A, Lown B, Gorlin R. Ventricular premature beats and anatomically defined coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977,39:627-634
195. Califf RM, Burks JM, Behar VS, et al. Relationships among ventricular arrhythmias, coronary artery disease and angiographic and electrocardiographic indicators of myocardial fibrosis. *Circulation* 1978,57:725-732
196. Weaver WD, Lorch GS et al. Angiographic findings and prognostic indicators in patients resuscitated from cardiac death. *Circulation* 1976,54:895-900
197. Schultz RA, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction: relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular function. *Am J Med* 1977,62:192-199
198. Kostis JB. The prognostic significance of ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1992,70:807-808
199. White HD, Norris RN, Brown MA et al. Left ventricular end systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987,76:44-51
200. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T: Beyond cholesterol-modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989,320:915-924
201. Heineche W, Kawamura M, Suzuki L: Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and-independent mechanisms. *J Lipid Res* 1993,34:2051-2061
202. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anions involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986,320:454-456

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. Α. Καραγάλιου, Σ. Κόκκορης, Λ. Μιχάλης, Χ. Κατσούρας, Β. Γιόγιακας, Δ. Νιόκου, Δ. Νίκας, Α. Γκέλιας, Δ. Γαλάρης, Γ. Παπαδόπουλος, Δ. Σιδεράς
Δράση αντιοξειδωτικών φαρμάκων σε αρρυθμίες που προκαλούνται από ισχαιμία και αύξηση αρτηριακής πίεσης. Πειραματική Μελέτη
1^ο Βορειοελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο
Θεσσαλονίκη, 3-5 Ιουνίου 1998

2. Λ.Κ. Μιχάλης, Δ. Νίκας, Σ. Κόκκορης, Γ. Κολιός,
Α. Καραγάλιου, Δ. Νιόκου, Δ. Κουλούρας, Β. Γιόγιακας,
Α. Γκέλιας, Ν. Καζάκος, Γ. Παπαδόπουλος, Δ. Γαλάρης,
Κ. Σεφεριάδης, Δ.Α. Σιδεράς
Αντιοξειδωτικά στη βλάβη από επαναιμάτωση.
1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Stress
Ιωάννινα, 1-3 Οκτωβρίου 1998

3. Α. Καραγάλιου, Λ.Μιχάλης, Β. Γιόγιακας, Χ. Κατσούρας, Δ. Νιόκου, Β. Κουλούρας, Α. Γκέλιας, U. Ullah, Δ. Γαλάρης, Γ. Παπαδόπουλος, Δ. Σιδεράς
Πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από ισχαιμία και αύξηση αρτηριακής πίεσης με αντιοξειδωτικές ουσίες. Πειραματική μελέτη.
1^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
Αθήνα, 22-24 Οκτωβρίου 1998

4. Σ. Κόκκορης, Λ.Κ. Μιχάλης, Δ. Γαλάρης, Χ.Σ. Κατσούρας, Δ. Νίκας, Δ. Νιόκου, Β. Γιόγιακας, Β. Κουλούρας, Α. Καραγάλιου, Α. Γκέλιας, Γ. Παπαδόπουλος, Δ.Α. Σιδεράς
Αναστολή της μυοκαρδιακής βλάβης που προκαλείται κατά την επαναιμάτωση με συνδυασμένη χορήγηση Δεσφεριοξαμίνης και Ασκορβικού οξέως. Πειραματική μελέτη.
1^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

Αθήνα, 22-24 Οκτωβρίου 1998

5. **Α.Ν.Καραγάλιου, Χ.Σ.Κατσούρας, Β.Κουλούρας,**
Σ.Κόκκορης, Δ. Νιόκου, Δ.Νίκας, Α. Γκέλιας,
Γ.Παπαδόπουλος, Δ. Γαλάρης, Λ.Κ.Μιχάλης, Δ.Α.Σιδερός
Ο Συνδυασμός αντιοξειδωτικών και Σιδηροδεσμευτικών
ουσιών ελαττώνει τη βλάβη από επαναιμάτωση. Πειραματική μελέτη.
20^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο
Κρήτη (Αγία Πελαγία), 14-16 Οκτωβρίου 1999

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Κοιλιακές Αρρυθμίες και Αντιοξειδωτικά Φάρμακα. Πειραματική Μελέτη

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΥ¹, ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΑΤΣΟΥΡΑΣ², ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΚΟΥΛΟΥΡΑΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΑ ΝΙΟΚΟΥ³, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ³,
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ², ΛΑΜΠΡΟΣ ΜΙΧΑΛΗΣ²**

¹Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ²Καρδιολογική Κλινική, ³Αναισθησιολογική
Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 48:323-331,2007