

Μυοκαρδιακή ισχαιμία και η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου

Ν.Π. Λευκός

Καρδιολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής του Α.Π.Θ.

Περίληψη: Σε περίπτωση μυοκαρδιακής ισχαιμίας διαταράσσεται άμεσα η διαστολική και στη συνέχεια η συστολική λειτουργία της καρδιάς. Οι βιοχημικές μεταβολές, σε κυτταρικό επίπεδο, κατά τη διάρκεια σοβαρής ισχαιμίας συνοψίζονται σε: α) ταχεία εξάντληση των αποθεμάτων ATP και CP, β) διάσπαση του AMP σε αδενοσίνη, η οποία ταχέως μετατρέπεται σε υποξανθίνη, ιοσίνη και σε μικρή ποσότητα ξανθίνης και γ) ενδοκυττάρια αύξηση των ανοργάνων φωσφορικών, του Mg^{++} και οξέωση, η οποία παράλληλα με τη ταχεία εξάντληση των μικρών αποθεμάτων γλυκογόνου, αναστέλλει την ενεργοποιηθείσα αρχικά ανασρόβια γλυκόλυση. Μέσα σε 15 λεπτά περίπου, η αρχική αναστρέψιμη φάση των ισχαιμικών διαταραχών, σε κυτταρικό επίπεδο, μεταπίπτει σε μη αναστρέψιμη, εξαιτίας της ρήξης του σαρκεϊλήμματος των μυοκαρδιακών κυττάρων από την ανεξέλεγκτη αύξηση του Ca^{2+} , του κυτταρικού οιδήματος και της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Οι λειτουργικές ισχαιμικές διαταραχές της μυοκαρδιακής συσταλτότη-

τας διακρίνονται σε αναστρέψιμες (stunning και hibernating μυοκάρδιο) και σε μόνιμες (νέκρωση περιοχής του μυοκαρδίου). Οι χρόνιες (μόνιμες) ισχαιμικές διαταραχές της μυοκαρδιακής λειτουργίας οφείλονται α) στην απώλεια μεγάλων τμημάτων συσταλού μυοκαρδίου και στη «διαστροφή» του σχήματος της αριστερής κοιλίας, που συμβάλλουν από κοινού στη χρόνια υπερφόρτιση του επιζώντος μυοκαρδίου και β) στην ενεργοποίηση συστηματικών ή τοπικών νευρο-ορμονικών συστημάτων που επηρεάζουν άμεσα τα καρδιακά κύτταρα (μυοκαρδιακά και ινοβλάστες). Τέλος, η καρδιοπροστασία έναντι της ισχαιμίας του μυοκαρδίου γίνεται με α) ενδογενείς μηχανισμούς (όπως το ισχαιμικό «preconditioning» και το δεύτερο παράθυρο αυτού, η υποξία, κατεχολαμίνες, ακετυλοχολίνη, ταχυκαρδία ή ταχεία βηματοδότηση), β) μεταβολικούς και γ) φαρμακολογικούς παράγοντες (ανταγωνιστές του ασβεστίου, β-αναστολείς, α-MEA, τριμεταζιδίνη κλπ.).

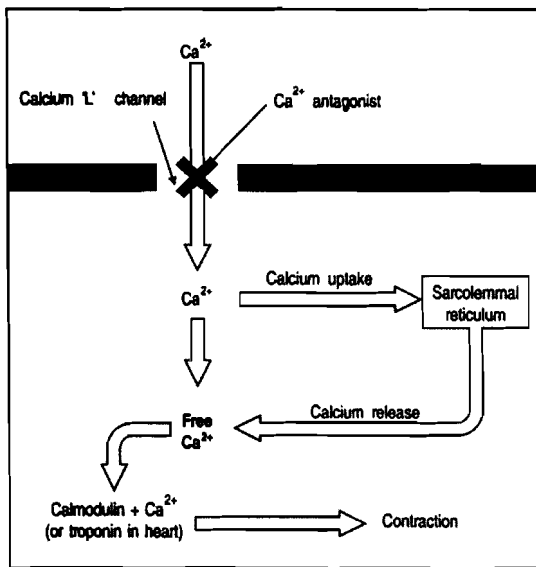
Ιπποκράτεια 1997, 1: 129-143.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ιόντα ασβεστίου παίζουν σπουδαίο ρόλο στις κυτταρικές λειτουργίες και ειδικότερα συνδέουν την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης με τη μυϊκή σύσπαση (ηλεκτρομηχανική σύζευξη). Στα **μυοκαρδιακά κύτταρα**, σε κατάσταση ηρεμίας, η συσταλτική συσκευή *μυοσίνη-ακτίνη* αναστέλλεται από τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες *τροπομυοσίνη* και *τροπονίνη*. Όταν αυξηθεί η συγκέντρωση του Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου, ενώνεται με την τροπονίνη, οπότε καταργείται η παραπάνω ανασταλτική δράση και προκαλείται μυϊκή σύσπαση. Στα **λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα** η τροπονίνη αντικαθίσταται από την πρωτεΐνη *καλμοδουλίνη*. Και στην περίπτωση αυτή, όταν αυξάνεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωση

του Ca^{++} , το ιόν ενώνεται με την καλμοδουλίνη, ενεργοποιείται το *ένζυμο μυοσίνη κινάση*, το οποίο φωσφορυλιώνει την ελαφρά αλυσίδα της μυοσίνης, επιτρέποντας την αλληλοεπίδραση μυοσίνης και ακτίνης (αγγειοσύσπαση) (Εικ. 1)¹.

Κατά την ενεργοποίηση των μυοκαρδιακών κυττάρων, το ιόν ασβέστιο εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα μέσω των διαύλων τύπου L του ασβεστίου, οι οποίοι «ανοίγουν» κατά την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και είναι ευαίσθητοι στη δράση των ανταγωνιστών του Ca^{++} . Μια μικρή ποσότητα ασβεστίου εισέρχεται δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης με το μηχανισμό ανταλλαγής $Na^+ - Ca^{++}$ (ένα ιόν ασβεστίου ανταλλάσσεται με τρία ιόντα νατρίου) (Εικ. 2α). Η παραπάνω αρχική αύξηση του Ca^{++} στο κυτταρό-

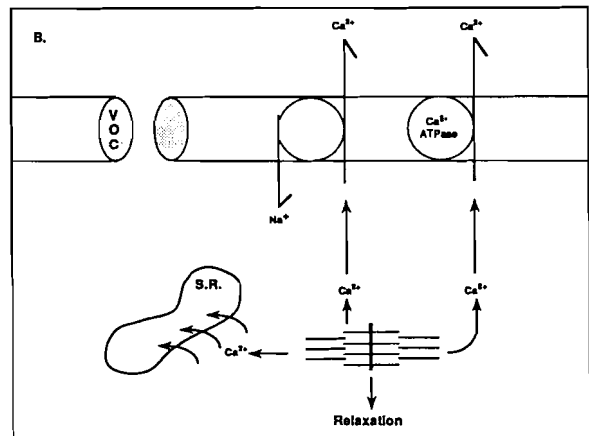
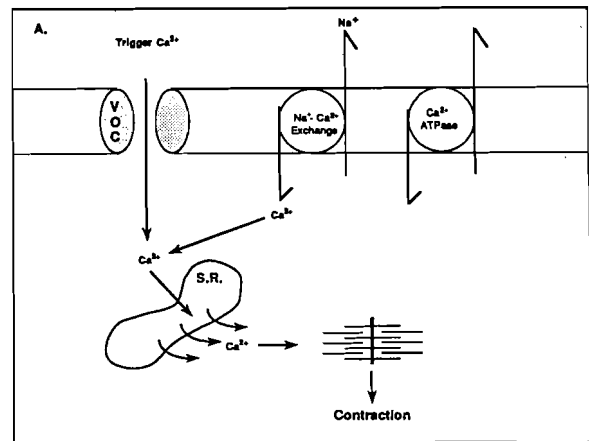


Εικ. 1. Φαίνεται σχηματικά η διακίνηση του Ca^{2+} , σε κυτταρικό επίπεδο, κατά την ενεργοποίηση και σύσπαση του κυττάρου.

πλασμα ενεργοποιεί στη συνέχεια την απελευθέρωση του ασβεστίου (trigger) από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (SR) και τελικά προκαλείται, όπως αναφέρθηκε, η σύσπαση του κυττάρου. Αντίθετα, κατά τη χάλαση του κυττάρου, το ιόν ασβέστιο απομακρύνεται ενεργητικά από το κυτταρόπλασμα με τη δράση των αντλιών Ca^{2+} - ATPase προς το σαρκοπλασματικό δίκτυο και εκτός του κυττάρου, μέσω του σαρκειλήμματος (Εικ. 2β)^{1,2}.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΣΥΣΤΑΛΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η μελέτη της επίδρασης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας στην κοιλιακή λειτουργία άρχισε το 1935 με τα κλασικά πειράματα των Tennant και Wiggers³. Οι ερευνητές μελέτησαν σε πειραματόζωα (σκύλους), κατά τη διάρκεια θωρακοτομής, τις μεταβολές που επισυμβαίνουν στη μυοκαρδιακή συσταλτότητα, σε περίπτωση πρόκλησης βραχείας ισχαιμίας μετά από παροδική στεφανιαία απόφραξη. Στα πειράματα δείχθηκε ότι κατά την ισχαιμία το μυοκάρδιο μεταπίπτει από την κατάσταση της ενεργητικής συστολικής βράχυνσης (active systolic shortening) σε κατάσταση παθητικής συστολικής επιμήκυνσης (passive systolic lengthening). Μετέπειτα πειράματα έδειξαν ότι η διαστολική δυσλειτουργία προηγείται σταθερά της συστολικής και ότι παρατεταμένη



Εικ. 2. Φαίνεται σχηματικά η σύσπαση (A) και η χάλαση (B) του κυττάρου και σημειώνεται ο ρόλος του Ca^{2+} .

διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να ακολουθεί βραχείες περιόδους στεφανιαίας απόφραξης. Γενικά, οι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί που οδηγούν στην εναπόθεση του ασβεστίου (sequestration) στα υποκυτταρικά οργανίδια βρέθηκε να είναι εκλεκτικά ευαίσθητοι στην ισχαιμία⁴.

Τα τελευταία χρόνια, μελέτες σε ασθενείς με αγγειοσπαστική στηθάγχη βοήθησαν στη διεκρίση των διεργασιών που χαρακτηρίζουν τα επεισόδια της οξείας ισχαιμίας⁵. Ειδικότερα, δείχθηκε ότι η μείωση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης συνοδεύεται από άμεση (μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα) μείωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Όπως και στα πειραματόζωα, αρχικά διαταράσσεται η διαστολική λειτουργία (διαταράσσεται η διαστολική dp/dt και αυξάνεται η τελοδιαστολική πίεση) και ακολουθεί η συστολική βλάβη, η οποία εκφράζεται με μείωση της συστολικής dp/dt και της συστολικής πίεσης. Και οι δύο αυτές μεταβολές προηγούνται μερικά δευτερόλεπτα της έναρξης των ΗΚΓ/κών μεταβολών

(πτώση του διαστήματος ST) και ακολουθούνται από προοδευτική κοιλιακή διάταση, ενώ όταν αποκατασταθεί επαρκής στεφανιαία αιμάτωση ταχέως επιστρέφουν στα αρχικά επίπεδα. Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν πρόσφατα και κατά τη διάρκεια της στεφανιαίας αγγειογραφίας⁶.

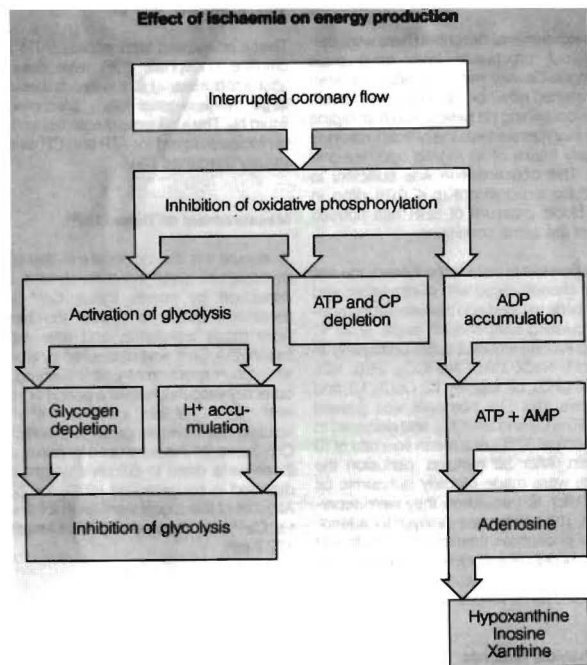
Οι βιοχημικές μεταβολές, σε κυτταρικό επίπεδο, κατά τη διάρκεια σοβαρής ισχαιμίας συνοψίζονται ως εξής:

α) Ταχεία εξάντληση των αποθεμάτων του ATP και της CP. Ειδικότερα, η CP εξαφανίζεται σχεδόν πλήρως μέσα στα πρώτα δευτερόλεπτα της ισχαιμίας, ενώ το ATP μειώνεται βραδύτερα. Στα 15 λεπτά μειώνεται κάτω από το 35% και το ποσοστό αυτό στα 40 λεπτά πέφτει κάτω από 10%⁷.

β) Η χρησιμοποίηση του ATP, σε βαριές ισχαιμίες, οδηγεί, in vivo, σε 50%, ή και μεγαλύτερη, πρώιμη αύξηση του ADP. Ωστόσο, η αύξηση αυτή είναι παροδική (λόγω της αντίδρασης μυοκινάσης) και σε 10 λεπτά το ADP μειώνεται. Παράλληλα, το παραγόμενο AMP καταβολίζεται σε αδενοσίνη, η οποία μετατρέπεται σε υποξανθίνη, ισοσίνη και σε μικρή ποσότητα ξανθίνης.

γ) Μετά από μία αρχική ενεργοποίησή της, η αναερόβια γλυκόλυση αναστέλλεται ταχέως λόγω εξάντλησης των μικρών αποθεμάτων του γλυκογόνου και της συγκέντρωσης πρωτονίων που ασκούν ανασταλτική δράση. Ειδικότερα, αυξάνεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωση των ανόργανων φωσφορικών (P_i) του Mg⁺⁺ και τελικά αναπτύσσεται ενδοκυττάρια οξέωση (αυξάνεται η συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου)⁷ (Εικ. 3).

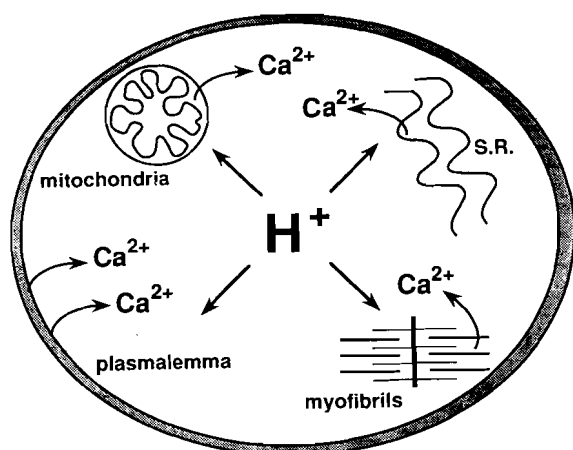
Κατά τη διάρκεια της μυοκαρδιακής ισχαιμίας παρατηρείται μια πρώιμη, μικρή, αλλά σημαντική, αύξηση της συγκέντρωσης του Ca⁺⁺ στο κυτταρόπλασμα και μάλιστα προτού αυξηθεί η ολική ιστική συγκέντρωση του ιόντος, και ενώ διατηρείται η ακεραιότητα του σαρκειλήματος, η λειτουργία των ενζύμων (Na⁺ - K⁺ ATPase και Ca⁺⁺ - ATPase), οι μηχανισμοί ανταλλαγής ιόντων (Na⁺ - Ca⁺⁺ και Na⁺ - H⁺) και η μεταβολική ικανότητα των μιτοχονδρίων. Η πρώιμη αυτή αύξηση του Ca⁺⁺ στο κυτταρόπλασμα (κατά τα αρχικά στάδια της μυοκαρδιακής ισχαιμίας) οφείλεται στη δυσχέρεια της ενεργητικής απομάκρυνσης αυτού από το κυτταρόπλασμα κατά τη διάρκεια της χάλασης του κυττάρου, καθόσον περιορίζεται η διαθεσιμότητα του ATP που απαιτείται για την ενεργοποίηση της ATPάσης (μειώνεται ο



Εικ. 3. Οι βιοχημικές μεταβολές που επισυμβαίνουν σε κυτταρικό επίπεδο κατά τη διάρκεια σοβαρής μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

ρυθμός πρόσληψης του Ca⁺⁺ από το σαρκοπλασματικό δίκτυο), και παράλληλα αντικαθίσταται το Ca⁺⁺ από το H⁺ (αυξάνεται λόγω της οξέωσης) στις θέσεις δέσμευσής του (μιτοχόνδρια κλπ.) (Εικ. 2β και 4)⁷.

Πρόσφατα πιθανολογήθηκε από τον Oriè⁸ ότι η αρχική ισχαιμική σύσπαση αποτελεί ένα σπουδαίο και μη αναστρέψιμο τελικό σημείο της σοβαρής μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ειδικότερα, η σύσπαση από τη στιγμή που ενεργοποιείται από την αύξηση του Ca⁺⁺ στο κυτταρόπλασμα, συνεχίζεται έως ότου καταναλωθεί όλο το διαθέσιμο ATP στη μυοσίνη ATPάση (η χαμηλή συγκέντρωση του ATP αποτελεί μηχανισμό ενεργοποίησης - trigger της σύσπασης). Έτσι, η ισχαιμική σύσπαση επιτείνεται αφ' εαυτής με τη μείωση του ATP, ενώ αντίθετα, η σύσπαση επιτείνει την ισχαιμική βλάβη συμπιέζοντας τις στεφανιαίες αρτηρίες. Στο ισχαιμικό μυοκάρδιο η παραγωγή ATP από τη γλυκόλυση θεωρείται σπουδαία για τη διατήρηση των αντλιών στο σαρκειλήμα, η δράση των οποίων χρειάζεται ενέργεια. Υπάρχουν τουλάχιστον δύο τέτοιες αντλίες στο σαρκειλήμα, που ευοδώνουν την προς τα έξω μεταφορά των ιόντων Na⁺ και Ca⁺⁺, και μια αντλία πρόσληψης του Ca⁺⁺ στο σαρκοπλασματικό δίκτυο (SR). Ο Oriè και συν⁹ υποστηρίζουν ότι η ενέργεια για τη διατήρηση της δραστηριότητας αυτών



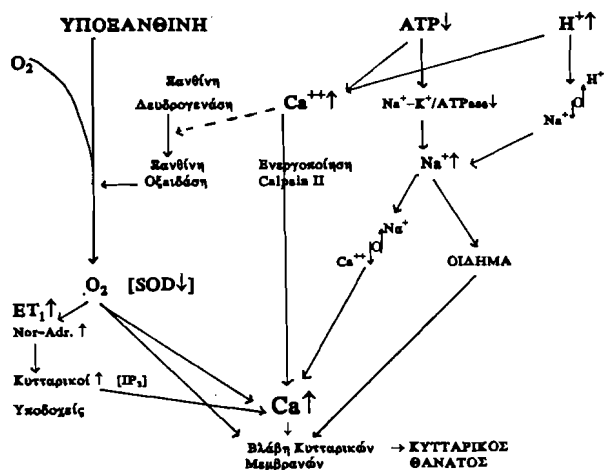
Εικ. 4. Σχηματική αναπαράσταση των ενδοκυτταρικών θέσεων από τις οποίες το Ca^{++} αντικαθίσταται από το ιόν υδρογόνου.

των αντλιών προέρχεται κατά προτίμηση από τη γλυκόλυση. Ο μέγιστος ρυθμός παραγωγής ATP από τη γλυκόλυση δεν μπορεί βέβαια να προμηθεύσει τις ενεργειακές απαιτήσεις του μυοκαρδίου για την πλήρη σύσπασή του, αλλά μπορεί ωστόσο να συμβάλει ουσιωδώς στην επιβίωση του ισχαιμικού μυοκαρδίου, ρυθμίζοντας τις αντλίες της μεμβράνης, υπευθύνων για τη μετακίνηση των ιόντων νατρίου και ασβεστίου και επηρεάζοντας έτσι έμμεσα και τα συστήματα ανταλλαγής ιόντων (exchange systems), όπως για παράδειγμα Na^+/H^+ και $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Τέλος, μια υπόθεση που συνδέεται στενά με τα παραπάνω είναι ότι η υψηλή εξωτερική συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) ασκεί επιζήμια δράση στη λειτουργία της μεμβράνης⁹.

Καθώς παρατείνεται η μυοκαρδιακή ισχαιμία, η αρχική μικρή αύξηση του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα μεταπίπτει ταχέως σε μία ανεξέλεγκτα μεγάλη αύξηση η οποία είναι ιδιαίτερα επιζήμια για το κύτταρο, καθόσον οδηγεί σε ενεργοποίηση των ενζύμων πρωτεασών και φωσφολιπασών με αποτέλεσμα να προκαλούνται βλάβες στις υποκυτταρικές συσκευές (σαρκείλημμα, σαρκοπλασματικό δίκτυο, συσταλτές πρωτεΐνες), και μηχανική δυσλειτουργία, ώστε τελικά να προκαλείται (παράλληλα με τη συνεργική δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και την ανάπτυξη ενδοκυτταρικού οιδήματος) ρήξη των μεμβρανών και κυτταρικός θάνατος (Εικ. 5)⁷.

Η ανεξέλεγκτη αύξηση του ελεύθερου ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης μυοκαρδιακής ισχαιμίας, είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων, που ενεργο-

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ



Εικ. 5. Η ανεξέλεγκτη αύξηση των Ca^{++} και οι υπεύθυνοι μηχανισμοί στα μυοκαρδιακά κύτταρα κατά τη διάρκεια σοβαρής ισχαιμίας.

ποιούνται από την ισχαιμία και ειδικότερα (Εικ. 5):

α) Η αρχική αύξηση του ασβεστίου οδηγεί σε ενεργοποίηση του ενζύμου Calpain II (πρωτεάση του κυτταροπλάσματος, η δραστηριότητα της οποίας εξαρτάται από την παρουσία του ασβεστίου). Πιστεύεται ότι το ένζυμο εμπλέκεται στην απελευθέρωση του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, κατά την ισχαιμία, αυξάνοντας το χρόνο διάνοιξης των διαύλων απελευθέρωσης του Ca^{++} από το SH^7 .

β) Η αύξηση των ιόντων υδρογόνου οδηγεί σε ενδοκυτταρική αύξηση των ιόντων νατρίου, καθώς στο σαρκείλημμα το ιόν H^+ ανταλλάσσεται με το ιόν νάτριο (σύστημα ανταλλαγής $\text{Na}^+ - \text{H}^+$).

γ) Η μείωση του ATP οδηγεί σε αναστολή της $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ στο σαρκείλημμα, με αποτέλεσμα την ενδοκυτταρική υπερφόρτωση νατρίου, η οποία συμβάλλει από τη μια στην αύξηση του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, λόγω αυξημένης ανταλλαγής του με το ασβέστιο στο σαρκείλημμα (σύστημα ανταλλαγής $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$), ενώ από την άλλη σε κυτταρικό οίδημα που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο (ρήξη κυτταρικών μεμβρανών)¹⁰.

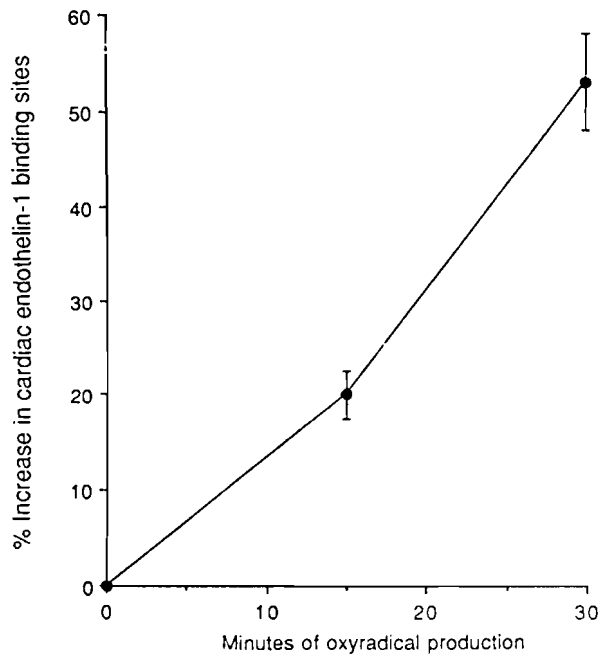
γ) Κατά την ισχαιμία, και στην αρχική φάση της επαναιμάτωσης, παρατηρείται (με διαφόρους μηχανισμούς) αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών O_2 και OH . Ειδικότερα, η ισχαιμία ευνοεί τη μετατροπή του σχετικά ανενεργού ενζύμου **ξανθι-**

νη δεϋδρογενάση στο δραστικό τύπο ξανθίνη οξειδάση. Πιθανολογείται ότι το ιόν ασβέστιο παίζει κάποιο ρόλο στην παραπάνω μετατροπή. Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε, στις ισχαιμικές καταστάσεις καταβόλιζεται η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και στη συνέχεια διασπάται η αδενοσίνη σε ινοσίνη και υποξανθίνη. Η τελευταία, εφόσον ο ιστός περιέχει το ένζυμο ξανθίνη οξειδάση, διασπάται ταχέως σε ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ($\cdot\text{O}_2$). Παράλληλα, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας εξαφανίζονται μαζικά οι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί αμύνης στη δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, δηλαδή η *υπεροξειδάση της δισμουτάσης* και η *υπεροξειδάση της γλουταθειόνης* που μετατρέπουν τις $\cdot\text{O}_2$ σε υπεροξειδίο του H_2 (H_2O_2). Η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών O_2 οδηγεί σε βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών (υπεροξειδωση), απελευθέρωση του ασβεστίου από τις θέσεις δέσμευσης του και σε κυτταρικό θάνατο^{7,11}.

δ) Τα καρδιακά κύτταρα (όπως και τα στεφανιαία αγγεία) περιέχουν διάφορους ορμονικούς υποδοχείς (ενδοθηλίνης I, α και β-αδρενεργικούς υποδοχείς κλπ.). Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας / επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου λανθάνοντες υποδοχείς των παραπάνω παραγόντων ενεργοποιούνται (εξωτερικεύονται) και γίνονται λειτουργικοί. Η ενδοθηλίνη I (όπως και η διέγερση των αδρενεργικών υποδοχέων) διεγείροντας τους υποδοχείς της στα μυοκαρδιακά κύτταρα οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα με το μηχανισμό της τριφωσφορικής ινοσιτόλης και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Στην εικόνα 6, φαίνεται σχηματικά, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας / επαναιμάτωσης η επίδραση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου πάνω στους υποδοχείς της ενδοθηλίνης I, σε μεμβράνες καρδιακών κυττάρων πειραματοζώων. Ειδικότερα, παρατηρείται αύξηση της αναλογίας (%) των υποδοχέων δέσμευσης της ενδοθηλίνης I, παράλληλα με την αύξηση της παραγωγής των ελεύθερων ριζών οξυγόνου^{7,12}.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΧΑΙΜΙΑ / ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ

Γενικά, βραχέα επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας προκαλούν αναστρέψιμες βλάβες στο μυοκάρδιο και η πρώιμη επανάκτηση της αιματικής ροής εμποδίζει την εγκατάσταση μυοκαρδιακού εμφράγματος και επιτρέπει την ανατομική και λειτουργική αποκατάσταση του μυοκαρδίου

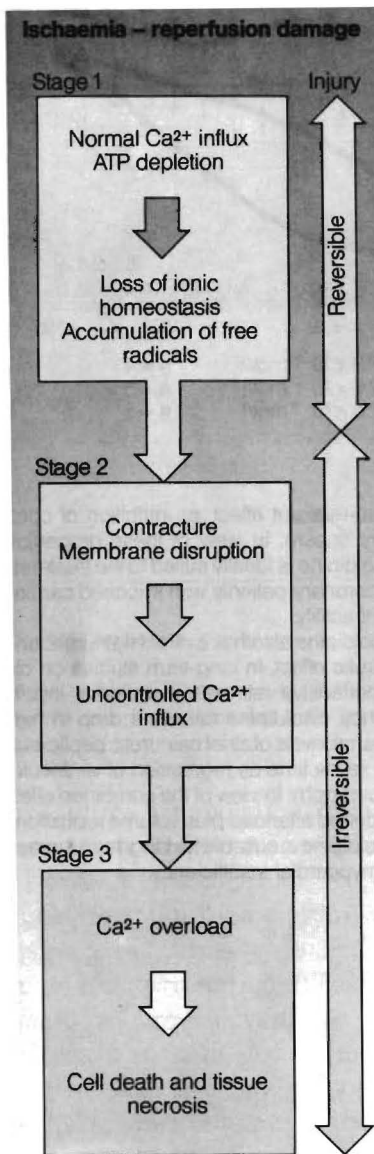


Εικ. 6. Η επίδραση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου πάνω στους υποδοχείς της ενδοθηλίνης-1, σε μεμβράνες καρδιακών κυττάρων επίμυων.

στο φυσιολογικό. Πειράματα σε πειραματοζώα (σκύλους) έδειξαν ότι η φάση της αναστρέψιμης βλάβης διαρκεί τουλάχιστον 15 λεπτά μετά από την απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας (Εικ. 6). Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής παρατηρείται μείωση του ATP, διαταραχές στην ομοιόσταση των ιόντων και συνάντωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, διατηρείται όμως η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Στα επόμενα δύο στάδια, η ανεξέλεγκτη αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, παράλληλα με την ανάπτυξη του κυτταρικού οιδήματος και τη δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οδηγεί σε ρήξη των κυτταρικών μεμβρανών και σε θάνατο του κυττάρου (Εικ. 7)¹³.

Γενικά, η μετάπτωση της αναστρέψιμης σε μη αναστρέψιμη βλάβη οφείλεται στη ρήξη του σαρκειλήμματος εξαιτίας: α) της κυτταρικής διόγκωσης (εξοίδηση) η οποία οφείλεται σε ωσμωτική φόρτιση και στη μείωση του ATP και της CP, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, β) της νέκρωσης των συσταλών ταινιών, η οποία σχετίζεται με τη μεγάλη υπερφόρτιση Ca^{++} , που οδηγεί σε «ασβεστοποίηση» των μιτοχονδρίων. Επιπρόσθετα, η υπερφόρτιση ασβεστίου προκαλεί υπερσύσπασση των μυοϊνιδίων και τελικά ρήξη του σαρκειλήμματος, γ) της δράσης των ελεύθερων ριζών οξυγόνου¹³.

Ωστόσο, μολονότι ο θάνατος των μυοκυττάρων



Εικ. 7. Σχηματική αναπαράσταση της μετάπτωσης από την αναστρέψιμη στη μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας.

ρων αρχίζει αμέσως μετά την πρώτη φάση, ιδίως στην υπενδοκαρδιακή ζώνη η οποία ισχαιμεί εντονότερα, τα μετρίως ισχαιμικά μυοκύτταρα που βρίσκονται στην υπεπικαρδιακή περιοχή της ισχαιμικής ζώνης και στα περιφερικότερα τμήματα αυτής, για διάστημα 3-6 ωρών, εμφανίζουν αναστρέψιμες βλάβες. Η παρατήρηση αυτή δικαιολογεί την προσπάθεια θρομβόλυσης μέσα στις πρώτες 4-6 ώρες σε περίπτωση οξείας εμφράγματος του μυοκαρδίου. Έχει δείχτει κλινικά ότι σε περίπτωση στεφανιαίας απόφραξης, όταν μέσα σε μία ώρα αποκατασταθεί φυσιολογική στεφανιαία ροή, δεν παρατηρείται εμφανής νέ-

κρωση του μυοκαρδίου. Ωστόσο, πολλές κυτταρικές λειτουργίες μπορεί να παραμένουν διαταραγμένες για μεγάλο χρονικό διάστημα^{13,14}.

Από την άλλη πλευρά, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αποκατάσταση της αιμάτωσης και μέσα στα πρώτα 5-15 λεπτά, μετά τη στεφανιαία απόφραξη, μπορεί να μην οδηγήσει σε άμεση ανάνηψη των κυττάρων και έντονες μεταβολικές και λειτουργικές διαταραχές παραμένουν για ώρες (ή και ημέρες). Ιδιαίτερα: α) Η ιστική αύξηση του H₂O και των ιόντων K διαρκεί τουλάχιστον μία ώρα μετά την αποκατάσταση της αιμάτωσης β) Η επανασύνθεση του ATP (σε περίπτωση μεγάλης μείωσης αυτού) σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις επιτυγχάνεται σε 4 περίπου ώρες. Έχει διαπιστωθεί σε πειραματόζωα ότι στεφανιαία απόφραξη για 15 λεπτά μειώνει έντονα τα επίπεδα του ATP και για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (πάνω από 3 ημέρες) μπορεί να διαπιστώνονται χαμηλά επίπεδα αυτού. γ) Η μετισταμική συσταλτική δυσλειτουργία μπορεί να διαρκέσει 2-4 ημέρες, ή και περισσότερο (πάνω από 10 ημέρες) (φαινόμενο stunning) και διαταράσσεται τόσο η συστολική όσο και η διαστολική λειτουργία της καρδιάς. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαπιστώνονται μερικές φορές υπερμικροσκοπικές διαταραχές, όπως εξαφάνιση του γλυκογόνου και κυτταροπλασματικά κενोटόπια (cytoplasmic vacuolization), τα οποία παραμένουν για μερικές ημέρες. Έτσι μία βραχεία ισχαιμία μπορεί να «ξαφνιάσει» (stun) την καρδιά χωρίς να την σκοτώσει^{7,14}.

Στον άνθρωπο η ανάπτυξη σοβαρής ισχαιμίας συνοδεύεται συνήθως από επιβραδυνόμενη αποκατάσταση της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο η ανάπτυξη ισχαιμίας, προκαλούμενη με την άσκηση, συνοδεύεται σταθερά από έντονη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία. Ωστόσο, μολονότι το κλάσμα εξώθησης και η μέγιστη τιμή κένωσης της κοιλίας φυσιολογικοποιούνται στην περίοδο της ανάνηψης, η μέγιστη τιμή πλήρωσης της ΑΚ μπορεί να παραμείνει κατασταλαμμένη σε όλη την περίοδο ανάνηψης και πάνω από 2 μέρες μετά την άσκηση. Επιπρόσθετα, κλινικές και πειραματικές καταστάσεις σοβαρής μυοκαρδιακής ισχαιμίας μπορεί να προκαλέσουν σταθερή (παραμένουσα) αλλά αναστρέψιμη δυσλειτουργία της κοιλίας. Αν η αναστρέψιμη δυσλειτουργία οφείλεται σε επαναλαμβανόμενα ή επιμικρυσμένα επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας, παραμένει να διευκρινιστεί¹⁵.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΕΣ ΣΤΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

1. Μετσοχαιμική αποπληξία μυοκαρδίου, ή ξαφνιασμένο ή ζαλισμένο μυοκάρδιο (Stunning του μυοκαρδίου)

Καλείται η μηχανική δυσλειτουργία που παραμένει μετά την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου και παρά την απουσία μη αναστρέψιμων βλαβών η οποία συμβαίνει μετά από μια σχετικά βραχεία περίοδο ισχαιμίας (10-15 λεπτά). Η κατάσταση αυτή της συσταλτικής δυσλειτουργίας μπορεί να παραμείνει για ώρες ή ακόμη και ημέρες, αλλά τελικά το μυοκάρδιο αναλαμβάνει⁷.

Το απόπληκτο μυοκάρδιο, για πρώτη φορά παρατηρήθηκε σε μοντέλλα πειραματοζώων, όπου μετά από ένα βραχύ επεισόδιο σοβαρής ισχαιμίας, που προκλήθηκε με την οξεία απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας (η οποία όμως δεν ήταν τόσο επιμηκυσμένη ώστε να προκαλέσει μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη) παρέμεινε σοβαρή τμηματική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Η κατασταλμένη συσταλτική λειτουργία, μολονότι καθυστερημένα, επανέρχεται πλήρως. Στη συνέχεια, μετσοχαιμική αποπληξία μυοκαρδίου (stunned myocardium) δείχθηκε ότι συμβαίνει και σε άλλες καταστάσεις εκτός από τη στεφανιαία απόφραξη, όπως για παράδειγμα¹⁶:

- α) σε σταθερή στεφανιαία στένωση,
- β) σε μειωμένες εφεδρείες στεφανιαίας ροής χωρίς στεφανιαία στένωση, όπως για παράδειγμα στην υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας.
- γ) Η κλινική έρευνα έδειξε την ανάπτυξη stunned μυοκαρδίου σε ασθενείς μετά από επιτυχημένη θρομβόλυση,
- δ) σε ισχαιμικά επεισόδια που προκαλούνται με την άσκηση,
- ε) στην ασταθή στηθάγχη και
- στ) μετά από χειρουργική επέμβαση στην καρδιά.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο απουσιάζουν οι ανατομικοπαθολογικές μεταβολές. Η διαταραχή της συσταλτικότητας φαίνεται να αντανάκλα μια διαταραχή στο μηχανισμό σύζευξης *διέγερση - σύσπαση*, αποτέλεσμα μερικής πρωτεόλυσης των συσταλτών μυοϊνιδίων, που οδηγεί σε μείωση της ευαισθησίας στη δράση του Ca^{++} . Η προοδευτική αποκατάσταση των πρωτεϊνών αυτών ευθύνεται για την επιβραδυνόμενη ανάκαμψη της περιοχικής συσταλτικής λειτουργίας (Πίν. 1).

Παλαιότερα πιθανολογείται ότι το μετσοχαιμικό απόπληκτο μυοκάρδιο οφείλεται στην από-

Πίνακας 1. Κυτταρικές και υποκυτταρικές μεταβολές στο "stunned" μυοκάρδιο

- Φυσιολογικά ευρήματα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
- Φυσιολογική διακίνηση Ca^{++}
- Μειωμένη απαντιτικότητα στο Ca^{++}
- Υπερέκφραση των πρωτεϊνών που ενώνονται με ασβέστιο (calcium-binding)
- Αλλαγή θέσης (translocation) των ενζυμικών συστημάτων

λεια των, υψηλής ενέργειας, φωσφορικών αποθεμάτων. Ωστόσο, η παρουσία αξιολογής συσταλτικής απάντησης στη χορήγηση εξωγενών κατεχολαμινών δεν μπορεί να εξηγήσει την ύπαρξη αιτιατής σχέσης μεταξύ της μείωσης των αποθεμάτων ATP και μειωμένης βασικής συσταλτικότητας. Επιπρόσθετα, αναλυτικές μελέτες, όπου προσδιορίζονταν η συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου στο «stunned» μυοκάρδιο, έδειξαν ότι, εκτός από τη διαταραχή στο μηχανισμό σύζευξης *διέγερση - σύσπαση*, τα επίπεδα του ασβεστίου, κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης, είναι τελείως φυσιολογικά. Οι μελέτες της ομάδας Gao και συν (1995)¹⁷ επιβεβαίωσαν αυτή τη δυσαναλογία μεταξύ της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ασβεστίου και της μειωμένης δύναμης συσταλτικότητας και έδειξαν ότι με την παρουσία φυσιολογικής συγκέντρωσης ασβεστίου (activator) η απαντιτικότητα των συσταλτών πρωτεϊνών αμβλύνεται σοβαρά, π.χ. για δεδομένη συγκέντρωση Ca^{++} παροδικά το μυοκάρδιο αναπτύσσει μικρότερη δύναμη. Η μεταβολή αυτή στην απαντιτικότητα έναντι του Ca^{++} εκφράζεται με την προς τα δεξιά μετατόπιση της σχέσης Ca^{++} - *δύναμη συστολής*. Δεν είναι σαφές αν η μειωμένη απαντιτικότητα των μυοϊνιδίων στο Ca^{++} οφείλεται στη μείωση της μέγιστης συσταλτικής δύναμης, που ενεργοποιείται από το ασβέστιο, ή σε μειωμένη ευαισθησία στο ασβέστιο. Αν και δεν έχει ακόμη αποδειχτεί, υπάρχουν μαρτυρίες που πιθανολογούν μια άμεση μεταβολή των καρδιακών μυοϊνιδίων με αποτέλεσμα να αμβλύνεται η ευαισθησία τους στο Ca^{++} .

Η παραγωγή ελεύθερων ριζών σε υψηλή συγκέντρωση, κατά τη στιγμή της επαναιμάτωσης, ενοχοποιήθηκε στην παθογένεση του μετσοχαιμικού απόπληκτου μυοκαρδίου. Ο καταρράκτης των γεγονότων που οδηγούν στο «stunned» μυοκάρδιο πιστεύεται ότι μπορεί να εκφραστεί ως εξής: επαναιμάτωση με οξυγόνου προσφορά οξυγόνου στους ισχαιμικούς ιστούς, που ενεργοποιεί

το σχηματισμό μεγάλων ποσοτήτων, πολύ τοξικών, ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες προκαλώντας υπεροξειδωση των λιπιδίων του σαρκεϊλήμματος μεταβάλλουν παροδικά τη διαμεμβρανική διαπερατότητα, επιτρέποντας την είσοδο του ασβεστίου. Η παροδική αυτή υπερφόρτωση ασβέστιου ευθύνεται για την ενεργοποίηση αριθμού πρωτεολυτικών ενζύμων, υπευθύνων για τη βλάβη των μυοϊνιδίων. Έτσι, έχει λογική η προσπάθεια εξουδετέρωσης της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου κατά τη στιγμή της επαναιμάτωσης με τη χορήγηση φαρμάκων, αποσκοπώντας στην παρεμπόδιση ανάπτυξης του «stunned» μυοκαρδίου.

Οι Frass και συν (1993), μελετώντας στο μετισταγματικό απόπληκτο μυοκάρδιο τη γονιδιακή έκφραση, διαπίστωσαν μία υπερέκφραση (over-expression) μερικών πρωτεϊνών που ενώνονται με το ασβέστιο (calcium - binding), όπως για παράδειγμα της SERCA-2, της φωσφολαμπάνης (phospholamban), της καλσεκουεστρίνης (calsequestrin), και της καλμοδουλίνης (calmodulin), υποστηρίζοντας την άποψη ότι η βραδεία ανάνηψη του «ξαφνιασμένου» μυοκαρδίου σχετίζεται με το χρόνο που χρειάζεται για την αποκατάσταση των διαταραγμένων πρωτεϊνών¹⁸.

Τέλος, μετά από βραχεία απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας παρατηρήθηκε και ένα άλλο φαινόμενο. Ειδικότερα διαπιστώθηκε ενδοκυτταρική επαναδιαθέτηση (rearrangement) μερικών ενζυμικών συστημάτων που περιλαμβάνει τη μετατόπιση (translocation) ενζύμων από το κυτταρόπλασμα προς το σαρκεϊλήμια, όπως για παράδειγμα της πρωτεϊνικής κινάσης, της δυνάμενης να προκληθεί, (inducible) σύνθεσης του NO των μυοκυττάρων, της 5'-νουκλεοτιδάσης και της ανασταλτικής (inhibitory) G - πρωτεΐνης. Ο ακριβής ρόλος αυτής της επαναδιαθέτησης ακόμη είναι άγνωστος αλλά φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στην ισχαιμική «προπόνηση» του μυοκαρδίου (ischemic preconditioning).

2. Ισχαιμική νάρκη του μυοκαρδίου ή χειμαζόμενο μυοκάρδιο (Hibernation)

Εμμένουσα, αλλά δυνητικά αναστρέψιμη βλάβη της συσταλτικής λειτουργίας, που οφείλεται σε συνεχιζόμενη υποαιμάτωση του μυοκαρδίου, όπως π.χ. σε χρόνια ήπια ισχαιμία⁷. Δηλαδή, η ισχαιμική νάρκη της καρδιάς παριστάνει μία χρόνια υποαιματούμενη καρδιά, η οποία ταχέως αναλαμβάνει τη φυσιολογική συσταλτότητά της, όταν αποκατασταθεί η στεφανιαία ροή. Ο

όρος «hibernating myocardium» πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε για την περιγραφή ενός κλινικού φαινομένου σε ασθενείς με χρόνια ακινησία ή σοβαρή υποκινητικότητα τμημάτων του μυοκαρδιακού τοιχώματος που δείχνουν σημαντική βελτίωση της λειτουργίας τους μετά την επαναιμάτωση. Μολονότι υπάρχει ακόμη αξιολογική διαμάχη κατά πόσον οι φυσιοπαθολογικοί μηχανισμοί, που οδηγούν στο «χειμαζόμενο» μυοκάρδιο, είναι η χρόνια υποαιμάτωση, ή επαναλαμβανόμενα «stunning», τα χρονίως αυτά δυσλειτουργούντα τμήματα, όταν μελετηθούν αγγειογραφικά ή ηχοκαρδιογραφικά, δε διαφέρουν φαινομενικά από τα ακινητικά εμφραγμένα τμήματα, εκτός από την ύπαρξη κάποιας συσταλτικής εφεδρείας κατά τη διέγερσή τους και τη δυνατότητα λειτουργικής ανάνηψης, όταν αποκατασταθεί η αιμάτωσή τους¹⁶.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η διακίνηση του Ca⁺⁺ είναι σημαντικά μειωμένη επί απουσίας μιας σπουδαίας ένδειξης υποκείμενης ισχαιμίας. Αυτή είναι η διαφορά από το stunned μυοκάρδιο, όπου υπάρχει φυσιολογική μετακίνηση του Ca⁺⁺.

Σε αντίθεση με το μετισταγματικό απόπληκτο μυοκάρδιο (stunned μυοκάρδιο), όπου στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δεν παρατηρούνται μεταβολές, στο χειμαζόμενο (hibernating) μυοκάρδιο παρατηρούνται τυπικές παθολογικές εικόνες, παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στις βιοψίες μυοκαρδίου, που λαμβάνονται από ασθενείς με χρόνια δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η πιο χαρακτηριστική εικόνα είναι αυτή που παρατηρείται στα μυοκύτταρα από υποκινητικές και ακινητικές μυοκαρδιακές περιοχές που δεν έχουν εμφραχτεί, ήτοι: α) εξαφάνιση των συσταλτικών υλικών όπως π.χ. απώλεια των σαρκομερίων (sarcomeres) β) εμφάνιση αυξημένου αριθμού μικρών μιτοχονδρίων γ) αύξηση της περιεκτικότητας σε γλυκογόνο και δ) απώλεια του σαρκοπλασματικού δικτύου (Πίν. 2). Είναι σπουδαίο να το-

Πίνακας 2. Κυτταρικές και υποκυτταρικές μεταβολές στο "hibernating" μυοκάρδιο

Απώλεια των σαρκομεριδίων	→ μειωμένη μετακίνηση του Ca ⁺⁺
Συσώρευση του γλυκογόνου	→ Αυξημένη μεταφορά γλυκόζης
Μικρά μιτοχόνδρια	→ διατήρηση οξειδωτικού μεταβολισμού
Προοδευτική εκφύλιση	→ απόπτωση
Χρόνια δυσλειτουργία	→ υπερέκφραση της φωσφολαμπάνης
* ηλικίου GLUT1/GLUT4	→ μη σύζευξη μεταφοράς γλυκόζης και ινσουλίνης

νιστεί ωστόσο ότι απουσιάζουν τα σημεία εκφυλιστικών βλαβών¹⁹.

Με την εμφάνιση τέτοιων αδρών κυτταρικών ανωμαλιών σε μυοκάρδιο, που είναι ακόμη βιώσιμο, δεν είναι παράξενο ότι είναι έντονα διαταραγμένη η μυοκαρδιακή συσταλτικότητα.

Μεταξύ των υποθέσεων, που έχουν προταθεί για την εξήγηση των διαταραχών αυτών, έχει κερδίσει έδαφος η άποψη ότι αποτελούν δευτεροπαθή προσαρμογή του ισχαιμικού μυοκαρδίου σε μία κατάσταση χρόνιας έλλειψης φόρτισης (unloading) (απουσία βράχυνσης οφειλόμενης σε οξεία ισχαιμία) και ιδίως μετά από πειραματικές παρατηρήσεις σε τομές θηλοειδών μυών γατιών, όπου εμφανίζονται παρόμοια παθολογοανατομικά ευρήματα. Οι παθολογοανατομικές αυτές μεταβολές κατά κάποιο τρόπο θυμίζουν εμβρυϊκά κύτταρα¹⁶.

Κατά την απεικόνιση του μυοκαρδίου με την τεχνική PET, διαπιστώνεται φυσιολογική (ή ακόμη και αυξημένη) πρόσληψη FDG (¹⁸F-deoxyglucose), που είναι δείκτης του μεταβολισμού της γλυκόζης στην περιοχή της χρόνιας δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η εμφάνιση σήματος FDG συνήθως προμηνύει ανάνηψη της λειτουργικότητας μετά από την επαναιμάτωση και γενικά έχει προταθεί σαν δείκτης της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου. Μερικοί ερευνητές έχουν συνδέσει τα αυξημένα σήματα FDG, που παρατηρούνται στα χρόνια δυσλειτουργούντα τμήματα του μυοκαρδίου, με τη συγκέντρωση γλυκογόνου στα «hibernating» μυοκύτταρα, των βιοψιών των τμημάτων αυτών, δείχνοντας μία μεταβολή στο μεταβολισμό του γλυκογόνου στο «hibernating» μυοκάρδιο²⁰.

Επιπρόσθετα έχουν βρεθεί και άλλες ενδείξεις μεταβολής των μεταβολικών συνθηκών στο χειμαζόμενο μυοκάρδιο (hibernating) και κυρίως δείχθηκε ότι οι πρωτεΐνες που συντελούν στην μεταφορά της γλυκόζης διά μέσου των κυτταρικών μεμβρανών αναλαμβάνουν και πάλι την εμβρυϊκή τους έκφραση π.χ. της GLUT-1, μία πρωτεΐνη μεταφοράς της γλυκόζης, η οποία είναι ανεξάρτητη της δράσης της ινσουλίνης, σε σχέση με τη φυσιολογική GLUT-4, πρωτεΐνη, η οποία εξαρτάται από την ινσουλίνη. Είναι επίσης ενδιαφέρον να τονιστεί, ότι παρά τη σοβαρή υποκινησία, ο τοπικός οξειδωτικός μεταβολισμός, όπως μετρείται με τη C¹¹ acetate, μολονότι μειώνεται ηπίως παραμένει ακόμη υψηλότερος σε σχέση με τον ουλώδη ιστό²⁰.

Αν και η ανάνηψη της συσταλτικής λειτουργίας, μετά την επαναιμάτωση, αποτελεί ένα από τα κριτήρια του ευρισκόμενου σε ισχαιμική νάρκη μυοκαρδίου, είναι φανερό από ανατομικοπαθολογικές εικόνες ότι η διεργασία αυτή είναι βραδεία, επειδή εμπλέκεται μία σύνθετη διεργασία αποκατάστασης και σύνθεσης πρωτεϊνών. Η άποψη αυτή πρόσφατα επιβεβαιώθηκε σε ένα δείγμα ασθενών όπου οι Vanoverschelde και συν. (1994)²¹ απέδειξαν ότι ο χρόνος που χρειάζεται για την αποκατάσταση του τμηματικού μήκους βράχυνσης (segment length shortening) είναι βραδύς και ακολουθεί μία χρονική περίοδο, της τάξης 34 ± 25 ημέρες. Γενικά, όσο μεγαλύτερος αριθμός ανωμάτων μυοκυττάρων παρατηρούνται στη δυσλειτουργούσα περιοχή, τόσο μικρότερη πιθανότητα υπάρχει να αποκατασταθεί η συσταλτική λειτουργία. Το γεγονός ότι, όπως δείχθηκε πρόσφατα, στο «hibernating» μυοκάρδιο επισυμβαίνει κυτταρική απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος), μας κάνει να αναθεωρήσουμε την άποψή μας ότι το χειμαζόμενο (hibernating) μυοκάρδιο είναι μία σταθεροποιημένη κατάσταση, που περιμένει να αναζωογονηθεί μετά την επαναιμάτωση. Αν αυτή η προοδευτική διεργασία κυτταρικής εκφύλισης επιβεβαιωθεί, γίνεται φανερό ότι υπάρχει ένα ορισμένο χρονικό περιθώριο θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών των ασθενών, για να είναι δυνατή η ανάνηψη του ευρισκόμενου σε ισχαιμική νάρκη μυοκαρδίου¹⁶.

Γενικά, οι δύο παραπάνω καταστάσεις είναι αναστρέψιμες, χωρίς να παραμένουν έντονες ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες ή ανατομικές βλάβες. Η διαφορά μεταξύ τους είναι ότι στην πρώτη περίπτωση η στεφανιαία ροή είναι φυσιολογική, ενώ στη δεύτερη μειωμένη. Φαίνεται ότι αποτελούν ενδογενείς καρδιοπροστατευτικούς μηχανισμούς. Από αυτούς ο πρώτος (stunning), δίνει την ικανότητα ανάνηψης της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου μετά από οξεία ισχαιμία και ο δεύτερος εξασφαλίζει τη βιωσιμότητα του καρδιακού ιστού στη χρόνια μυοκαρδιακή ισχαιμία με τη διατήρηση μειωμένης καρδιακής λειτουργικότητας (performance)^{7,16}.

Γενικά, οι δύο παραπάνω καταστάσεις είναι αναστρέψιμες, χωρίς να παραμένουν έντονες ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες ή ανατομικές βλάβες. Η διαφορά μεταξύ τους είναι ότι στην πρώτη περίπτωση η στεφανιαία ροή είναι φυσιολογική, ενώ στη δεύτερη μειωμένη. Φαίνεται ότι αποτελούν ενδογενείς καρδιοπροστατευτικούς μηχανισμούς. Από αυτούς ο πρώτος (stunning), δίνει την ικανότητα ανάνηψης της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου μετά από οξεία ισχαιμία και ο δεύτερος εξασφαλίζει τη βιωσιμότητα του καρδιακού ιστού στη χρόνια μυοκαρδιακή ισχαιμία με τη διατήρηση μειωμένης καρδιακής λειτουργικότητας (performance)^{7,16}.

3) Έμφραγμα

Αναφέρεται στην μη αναστρέψιμη βλάβη της καρδιάς, όπου παρατηρείται κυτταρικός θάνατος και ιστική νέκρωση μιας περιοχής του μυοκαρδίου λόγω διακοπής ή μεγάλης μείωσης της στεφανιαίας ροής για διάστημα ικανό να προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες.

Επιμηκυσμένα επεισόδια ισχαιμίας ενεργο-

ποιούν σειρά διεργασιών, που οδηγούν σε μη αναστρέψιμη απώλεια της ανατομικής κατασκευής και της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου, ανεξάρτητα αν η στεφανιαία ροή επανεγκατασταθεί ικανοποιητικά²².

Χρόνιες διαταραχές της μυοκαρδιακής λειτουργικότητας οφειλόμενες σε μυοκαρδιακή ισχαιμία

Για πολλά χρόνια πιστευόταν ότι η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και η καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ήταν μια αναπόφευκτη συνέπεια της απώλειας μυοκαρδιακής μάζας εξαιτίας της ανάπτυξης οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μπορεί να παρατηρηθεί σε βιώσιμα, μη ισχαιμικά, μυοκαρδιακά κύτταρα σαν συνέπεια ενός συνθέτου και μη πλήρους γνωστού μηχανισμού, που ενεργοποιείται από την ισχαιμία. Η συμβολή του «stunned» και «hibernating» μυοκαρδίου στην ανάπτυξη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, μπορεί να έχει πρακτικά σπουδαίες προγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές και στο εγγύς μέλλον διάφορες κλινικές μελέτες θα λύσουν οριστικά το θέμα αυτό⁶.

Γενικά, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενή με στεφανιαία νόσο αποτελεί μια πιθανή συνέπεια της νόσου, όπου πολλαπλοί μηχανισμοί, που αναπτύσσονται στις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να οδηγήσουν σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) με μείωση της επιβίωσης, αύξηση της νοσηρότητας και επιβάρυνση της ποιότητας της ζωής.

Η συστολική και διαστολική δυσλειτουργία αποτελούν άμεσες συνέπειες της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Στις περισσότερες περιπτώσεις η οξεία ανεπάρκεια της ΑΚ προκαλείται από ισχαιμία μεγάλου τμήματος του μυοκαρδίου. Όπως αναφέρθηκε, η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου μπορεί να αναστρέφεται αυτόματα (stunned μυοκάριο) ή με την αποκατάσταση της φυσιολογικής στεφανιαίας ροής (hibernating μυοκάριο), ή τέλος να είναι μη αναστρέψιμη (νέκρωση μυοκαρδίου ή έμφραγμα)⁶.

Στους περισσότερους ασθενείς η δυσλειτουργία της ΑΚ σε χρόνια ισχαιμία παριστάνει μία μικτή εικόνα επαναλαμβανόμενης ισχαιμίας, «stunning», «hibernating» και διατοίχωματικών, ή μη, εμφραγμάτων. Αρχικά παρατηρείται απώλεια της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου σαν

αποτέλεσμα ισχαιμίας σχετιζόμενης με ανεπαρκή προσφορά ενέργειας και συνάθροιση τοξικών μεταβολιτών. Η απώλεια μεγάλων τμημάτων συσταλού μυοκαρδίου και η «διαστροφή» του σχήματος της ΑΚ συμβάλλουν στη χρόνια υπερφόρτιση του επιζώντος μυοκαρδίου. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση συστηματικών ή τοπικών νευροορμονικών συστημάτων μπορεί να δρα άμεσα πάνω στα καρδιακά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών μυοκυττάρων και των ινοβλαστών. Μολονότι τα μυοκύτταρα έχουν την ικανότητα να αυξάνονται σε μέγεθος και πάχος, δεν αυξάνεται ανάλογα το τριχοειδικό αγγειακό σύστημα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη σχετικής αραιώσης του τριχοειδικού δικτύου. Αυτό, μαζί με τη νόσο των μεγάλων στεφανιαίων αγγείων, οδηγεί σε χρόνια υποαιμάτωση του επιζώντος μυοκαρδίου. Μία τέτοια χρόνια υποαιμάτωση πιθανολογείται από τη μετακίνηση του συστήματος ισοενζύμων της LDH σε μη αερόβια ένζυμα. Επιπρόσθετα, δείχτηκε σε καρδιές πειραματοζώων (επίμυες) με παλαιό εκτεταμένο μυοκαρδιακό έμφραγμα, μία μετακίνηση του προτύπου ισοενζύμων της μυοσίνης και της κρεατινικής κινάσης σε περισσότερο εμβρυϊκά πρότυπα, όπως συμβαίνει αντίστοιχα και σε άλλα μοντέλλα καρδιακής υπερφόρτισης, υπερτροφίας και ανεπάρκειας. Η παραπάνω διαπίστωση παριστάνει ένα μηχανισμό αναπροσαρμογής, που εξοικονομεί ενέργεια αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα του μηχανικού έργου (κατά τη διάρκεια της έλειψης ενέργειας της διατεταμένης ανεπαρκούς καρδιάς), συμβάλλει όμως στη μείωση της συσταλτικότητας²³.

Καθώς στην ανεπαρκή καρδιά αμβλύνεται η συσταλτική απάντηση στη διέγερση των β-υποδοχέων, αυξάνει ο αριθμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και η απελευθέρωση του «δεύτερου αγγελιοφόρου» στην διέγερση της αγγειοτασίνης II. Οι καρδιακοί ινοβλάστες συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη του κοιλιακού remodeling. Το κολλαγόνο είναι ευαίσθητο στην ισχαιμία και το μυοκαρδιακό έμφραγμα οδηγεί σε απώλεια της φυσιολογικής κατασκευής του κολλαγόνου το οποίο αντικαθίσταται από ουλώδη ιστό. Οι ινοβλάστες υπερτρέφονται και η παραγωγή του κολλαγόνου ρυθμίζεται από τη δράση της αγγειοτασίνης II, η οποία ενεργοποιείται μετά από ένα μυοκαρδιακό έμφραγμα. Στους ινοβλάστες που έχουν καταστραφεί από το μυοκαρδιακό έμφραγμα εξαλείφεται η μιτωτική απάντηση στην έκθεσή τους στην αγγειοτασίνη II. Αυτό

όμως δεν συμβαίνει στους ινοβλάστες που βρίσκονται στο επιζών μυοκάρδιο και στους οποίους αναγνωρίζονται υποδοχείς της αγγειοτασίνης II, τύπου I (AT₁)²³.

Συμπερασματικά, η ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία σύνθετη διεργασία αντιστρέψιμης και μη αναστρέψιμης ισχαιμικής δυσλειτουργίας και χρόνιων μεταβολών, που οφείλονται σε υπερφόρτιση όγκου. Οι μεταβολές που εμπλέκονται διαφέρουν από άτομο σε άτομο και είναι εξαρτώμενες από το χρόνο. Η πορεία στο χρόνο από μόνη της εξαρτάται από την έκταση της αρχικής βλάβης και την εξέλιξη της ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

Ο όρος «ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Bugth και συν το 1970 και αναφέρεται σε μία κατάσταση κατά την οποία η «ισχαιμική καρδιακή νόσος» οδηγεί σε σοβαρού βαθμού μυοκαρδιακή δυσλειτουργία η οποία συχνά είναι δυσδιάκριτη από τις εκδηλώσεις της πρωτοπαθούς μυοκαρδιοπάθειας²⁴. Η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια παραμένει ένα κακώς οριζόμενο κλινικό σύνδρομο και μολονότι η στηθάγχη σε κάποια χρονική στιγμή εξέλιξης της νόσου αποτελεί την κύρια κλινική της εκδήλωση, το σύμπτωμα αυτό μπορεί στη συνέχεια να εξαφανιστεί και να αντικατασταθεί από δύσπνοια και εύκολη κόπωση με προοδευτική εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας. Στο ιστορικό των ασθενών αναφέρεται συνήθως μυοκαρδιακό έμφραγμα, αν και υπάρχουν ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς ιστορικό στηθάγχης, οπότε εσφαλμένα συχνά τίθεται η διάγνωση της πρωτοπαθούς μυοκαρδιοπάθειας, ιδίως όταν δεν έχει διενεργηθεί στεφανιογραφία⁶.

Είναι γνωστό ότι και η πρωτοπαθής και η ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια χαρακτηρίζονται από προοδευτική εμφάνιση καρδιακής διάτασης, η οποία σχετίζεται με την εγκατάσταση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η ιστολογική εξέταση του μυοκαρδίου δεν μπορεί να ξεχωρίσει εύκολα τις δύο καταστάσεις, επειδή μεταθανάτια, και στις δύο περιπτώσεις αποκαλύπτονται εκτεταμένες περιοχές ενδιάμεσης και περιαγγειακής ίνωσης. Έτσι, η διαφορική διάγνωση στηρίζεται στην παρουσία ή μη σημαντικών αλλοιώσεων στα επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία με τη συνύπαρξη ή μη κλινικών ή εργαστηριακών μαρτυριών ισχαιμίας. Επιπρόσθετα, μολονότι η απόδειξη της στεφανιαίας «μακροαγγειοπάθειας» είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της νό-

σου, είναι δυνατό σε μερικές περιπτώσεις το σύνδρομο να προκληθεί από την ανάπτυξη στεφανιαίας «μικροαγγειοπάθειας»⁶. Πρόσφατα παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς, με στηθαγγικά ενοχλήματα και θετική δοκιμασία κόπωσης, χωρίς όμως στεφανιογραφικά ευρήματα, (σύνδρομο X) παρατηρείται σταθερά διαταραγμένη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή ελέγχεται με τη διαμιτροειδική ταχύτητα ροής κατά τη μέθοδο doppler. Η παρατήρηση ότι στους ασθενείς αυτούς η διαστολική πλήρωση βελτιώνεται σταθερά, παράλληλα με τα συμπτώματα της στηθάγχης, χορηγώντας β-αναστολείς, δείχνει ότι η ισχαιμία πιθανώς αποτελεί την αιτία ανάπτυξης της νόσου. Η διαστολική ανωμαλία μπορεί να αποτελεί το πρώτο σημείο προοδευτικής εγκατάστασης ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, η οποία μερικές φορές παρατηρείται σε ασθενείς με σύνδρομο X²⁵.

Ιστολογικές μαρτυρίες δείχνουν ότι το κολλαγόνο του μυοκαρδίου μπορεί να διαταραχθεί σοβαρά από αναστρέψιμες ισχαιμικές βλάβες. Ειδικότερα, σε ασθενείς με σοβαρή στεφανιαία νόσο και χωρίς κλινική μαρτυρία μυοκαρδιακού εμφράγματος, επαναλαμβανόμενα επεισόδια ισχαιμίας του μυοκαρδίου μπορεί να έχουν μία συσσωρευτική δράση και να προκαλούν τοπικές νεκρώσεις, που ευθύνονται, πιθανώς, για τη μεταθανάτια ανεύρεση πολλαπλών μικρών εστιών μυοκαρδιακών ινώσεων^{6,25}.

ΚΑΡΔΙΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ

Ενδογενείς μηχανισμοί καρδιοπροστασίας

1. Ισχαιμική προετοιμασία ή προπόνηση του μυοκαρδίου (preconditioning). Έχει δείχτει σε πειραματόζωα ότι 4 πεντάλεπτα επεισόδια απόφραξης της στεφανιαίας αρτηρίας ακολουθούμενα από περιόδους επαναιμάτωσης προ της εγκατάστασης μιας επιμηκέστερης περιόδου (40 λεπτών) ισχαιμίας, μπορεί να προστατέψουν την καρδιά με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται μικρότερη σε έκταση νέκρωση (ισχαιμικό preconditioning) και να παρατηρείται έντονη αντιαρρυθμική δράση.

Η ισχαιμία, αυτή καθ' εαυτή, προκαλεί μια προσαρμοστική απάντηση στην ισχαιμία. Το φαινόμενο αυτό είναι καλά γνωστό σήμερα και παρατηρείται τόσο σε πειραματόζωα (επίμυες, κουνέλια, σκύλους, χοίρους κλπ) όσο και στον άνθρωπο. Η ισχαιμική προετοιμασία του μυο-

καρδίου (preconditioning) είναι ένα βραχύβιο φαινόμενο, του οποίου η ευεργετική προστατευτική του δράση μειώνεται μέσα σε 2 ώρες²⁶.

Ο κύριος μηχανισμός της προστατευτικής δράσης του «preconditioning» εξηγείται από τη διέγερση των υποδοχέων της αδενοσίνης A_1 και εν μέρει των υποδοχέων A_2 από την αδενοσίνη (υπόθεση downey). Η αδενοσίνη η οποία παράγεται από την υδρόλυση του ATP (Εικ. 7), μέσω των υποδοχέων A_1 , της G πρωτεΐνης, και φωσφολιπάσης C, απελευθερώνει ενδογενείς προστατευτικές ουσίες, όπως η συνθετάση του οξειδίου του αζώτου (NO) που οδηγεί στην παραγωγή του NO και προκαλεί μετατόπιση (translocation) της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) από το κυτταρόπλασμα στο σαρκείλημα, με διάνοιξη των διαύλων K^+ των εξαρτωμένων από το ATP. Τελικά, προκαλείται βράχυνση του δυναμικού δράσης και μείωση της εισόδου ιόντων ασβεστίου (Ca^{++} influx), που οδηγεί σε καταστολή της σύσπασης, μείωση της κατανάλωσης κυτταρικής ενέργειας, εξοικονόμηση ATP και διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας²⁷.

Υπάρχει η πιθανότητα να αποτελεί η ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου (preconditioning) μία εικόνα της φυσικής εξέλιξης μερικών ισχαιμικών συνδρόμων στον άνθρωπο, όπως για παράδειγμα τα επεισόδια ασταθούς στηθάγχης, που προηγούνται του OEM, μπορεί να ευθύνονται για ευνοϊκή εξέλιξη του εμφράγματος, ή το φαινόμενο αυτό να ευθύνεται για το λιγότερο πόνο και τη μειωμένη ανύψωση του διαστήματος ST μετά τη δεύτερη διάταση του μπαλονιού κατά τη διάρκεια της στεφανιαίας αγγειοπλαστικής (PTCA) κλπ²⁶.

2. Δεύτερο «παράθυρο» της ισχαιμικής προετοιμασίας του μυοκαρδίου (second window of ischemic preconditioning). Αποτελεί μία επιβραδυνόμενη και επιμηκέστερη δράση, που φέρεται με το όνομα «δεύτερο παράθυρο προστασίας του Yellon», και συμβαίνει μέσα στις πρώτες 24 ώρες, δίνοντας στο «preconditioning» μία διφασική μορφή, (μία κλασσική και μία όψιμη φάση).

Ο μηχανισμός είναι διαφορετικός, επειδή εκτός από την δράση της αδενοσίνης παρατηρούνται μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων μερικών προστατευτικών ουσιών, όπως για παράδειγμα της θερμής πρωτεΐνης του shock (Heat Shock Protein = HSP), ή των ενδογενών αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως της Mn-SOD²⁸.

3. Υποξία. Έχει δείχτει ότι η υποξία, αυτή η ίδια, διεγείρει ένα τρόπο καρδιοπροστασίας²⁶.

4. Η έγχυση κατεχολαμινών. Βρέθηκε να μειώνει την έκταση του εμφράγματος, μία δράση η οποία, έχοντας υπόψη την ευεργετική δράση που ασκεί η χορήγηση των β-αναστολέων, φαίνεται ανακόλουθη και παράδοξη. Η ευεργετική δράση των κατεχολαμινών σε περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, είναι πράγματι δυσεξήγητη και παρά τις υποθέσεις, που κατά καιρούς έχουν διατυπωθεί, παραμένει ασαφής²⁶.

6. Η ακετυλοχολίνη διά των μουσκαρινικών M_2 υποδοχέων απελευθερώνει νιτρικό οξείδιο (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, το οποίο διεγείρει τη διαλυτή (soluble) γουανιλική κυκλάση (guanylate cyclase) στα καρδιακά μυοκύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση του cGMP, αγγειοδιαστολή, διάνοιξη των διαύλων K^+ και καταστολή της μυοκαρδιακής συσταλτότητας και επομένως μείωση των απαιτήσεων σε οξυγόνο²⁶.

6. Μία παροδική ταχεία βηματοδότηση ή ταχυκαρδία προκαλεί καρδιοπροστασία. Πιθανώς η δράση να οφείλεται στη σχετική ισχαιμία που αναπτύσσεται²⁶.

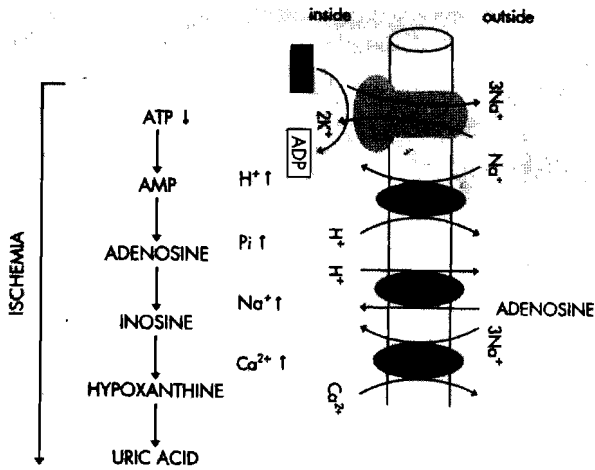
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η ισχαιμία οδηγεί σε μείωση της περιεκτικότητας σε γλυκογόνο και έτσι μειώνεται το γλυκολυτικό υπόστρωμα (glycolytic substrate). Σε μέτρια ισχαιμία (αλλά όχι στην σοβαρού βαθμού ισχαιμία) η έγχυση γλυκόζης και ινσουλίνης αυξάνει στα κύτταρα τα επίπεδα του ATP, που είναι απαραίτητο για τη δραστηκότητα της αντλίας Na^+/K^+ ATPάσης. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται το ωσμωτικό φορτίο (osmolar load) και βελτιώνεται το αποτέλεσμα της ισχαιμίας / επαναιμάτωσης (Εικ. 8)²⁶.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

1. Σύμφωνα με τα παραπάνω, καρδιοπροστασία μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση αδενοσίνης, βραδυκινίνης, νιτρικού οξειδίου (NO), τη διέγερση των α_1 αδρενεργικών υποδοχέων και της PKC και τη διάνοιξη των διαύλων K^+ .

2. Οι β-αναστολείς, όπως δείχθηκε σε πολλές κλινικές μελέτες, εμφανίζουν υψηλή δραστική καρδιοπροστασία, μειώνοντας τη θνητότητα και την επανεμφάνιση του εμφράγματος. Ο μηχανισμός δράσης είναι πολλαπλός και περιλαμβάνει τη ρύθμιση σε κυτταρικό επίπεδο του cAMP. Από την άλλη μεριά, υπάρχει έντονη μαρτυρία για την τοξική δράση των κατεχολαμινών, η



Εικ. 8. Τρόπος παραγωγής αδενοσίνης, οξειδωσης και ωσμωτικής υπερφόρτισης κατά την διάρκεια της ισχαιμίας.

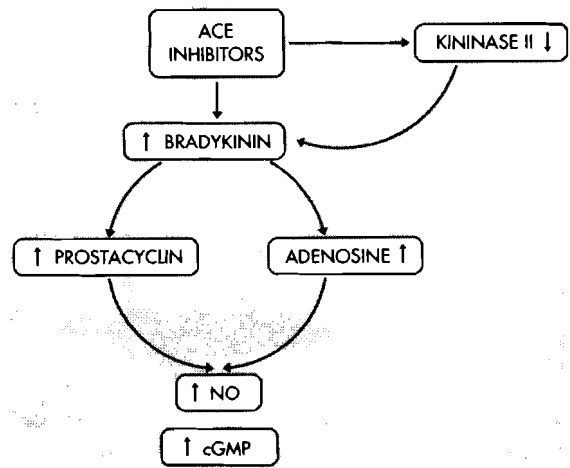
οποία αποκλείεται με τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών, και τονίζονται και οι έντονες αντιοξειδωτικές ιδιότητες της προπρανολόλης και καρβεντιλόλης.

3. Οι ανταγωνιστές του ασβεστίου έχει δείξει ότι ασκούν κάποια καρδιοπροστατευτική δράση, που αποδίδεται στο δραστικό αποκλεισμό των διαύλων τύπου L του Ca^{++} και μείωση της κυτταρικής υπερφόρτισης με ασβέστιο.

4. Στην περίπτωση χορήγησης α-MEA, η καρδιοπροστασία είναι έμμεση (αποτέλεσμα π.χ. μείωσης της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς), ή άμεση, επιτείνοντας τους ήδη υφιστάμενους προστατευτικούς μηχανισμούς. Οι α-MEA ασκούν αγγειοδιασταλτική, και αντι-αυξητική δράση, μειώνοντας τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II και αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Επιπρόσθετα, καθώς το MEA είναι ταυτόσημο με την κινινάση, οι α-MEA (καπτοπρίλη, εναλαπρίλη ή ραμιπρίλη κλπ.) αυξάνουν το σχηματισμό της βραδυκίνης, με συνέπεια την απελευθέρωση του NO και της προστακυκλίνης (Εικ. 9).

5. Η αναστολή των AT_1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (λοσαρτάνη), μολονότι δεν αυξάνει την παραγωγή της βραδυκίνης, αυξάνει τη δράση των υποδοχέων AT_2 και την αντι-αποπτωτική δράση.

6. Η τριμεταζιδίνη (trimetazidine = TMZ) δείχθηκε να έχει προστατευτική δράση στο ισχαιμικό μυοκάρδιο και στην περίπτωση ισχαιμίας / επαναιμάτωσης και αποτελεί ένα αντι-ισχαιμικό παράγοντα, που βελτιώνει την κοιλιακή δυσλειτουργία. Ο ακριβής τρόπος δράσης παραμένει



Εικ. 9. Φαίνεται η συσχέτιση μεταξύ της βραδυκίνης, αδενοσίνης, προστακυκλίνης και του NO, καθώς και ο προστατευτικός τρόπος δράσης των α-MEA.

ασαφής. Η κυτταροπροστατευτική δράση φαίνεται ανεξάρτητη από κάποιον αιμοδυναμικό μηχανισμό και δε γίνεται μέσω της ομοιόστασης του ασβεστίου ή της κάθαρσης (scavenging) των ελεύθερων ριζών. Μπορεί να σχετίζεται με τη μεταβολική δράση του φαρμάκου, που επιτυγχάνει τη διατήρηση των κυτταρικών επιπέδων της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Η TMZ μειώνει ενδοκυτταρικά τα ανόργανα φωσφορικά και το βαθμό οξειδωσης και μειώνει το ωσμωτικό φορτίο νατρίου, (osmolar Na^+ load), επιτρέποντας μία ευνοϊκή μετακίνηση των ιόντων μέσω των μηχανισμών ανταλλαγής ιόντων Na^+/H^+ και $Ca^{++}/3Na^+$ (Εικ. 8)²⁶.

ABSTRACT

Lefkos N. Myocardial ischemia and myocardial function. Hippokratia 1997, 1: 129-143.

Myocardial ischemia directly affects the diastolic initially and then the systolic cardiac function. The biochemical changes, in cellular level, during severe ischemia are summarized as follows: a) a rapid exhaustion of ATP and CP reserves, b) decomposition of AMP to adenosine which is rapidly converted to hypoxanthine, inosine and a small amount of xanthine, and c) intracellular increase of nonorganic phosphates, Mg^{++} and intracellular acidosis which in parallel, with the rapid exhaustion of the low reserves of glucagone, inhibits the initially activated anaerobic glycolysis. In about 15 minutes, the initially reversible phase of ischemic disturbances, in cellular level, converted to irreversible, because of the breakdown of the sarcolemma of myo-

cardial cells as a result of uncontrolled Ca^{++} increase, intracellular oedema and free-oxygen radicals production. Functional ischemic disorders of myocardial contractility are classified as reversible [stunning and hibernating myocardium] and permanent [necrosis of a myocardial region]. The chronic [permanent] ischemic disorders of myocardial function were attributed to: a) loss of extended regions of contractile myocardium and distortion of the pattern of left ventricle both contributed to chronic overload of surviving myocardium and b) inactivation of systemic or local neurohormonal systems who directly affect cardiac cells [myocardial cells and inoblasts]. Finally, the cardioprotection against myocardial ischemia is obtained by: a) endogenous mechanisms [such as ischemic "preconditioning" and its second window, hypoxia, catecholamines, acetylcholine, tachycardia or rapid pacing], b) metabolic and c) pharmacologic agents [Ca^{++} -antagonists, b-blockers, a-MEA, trimetazidine etc).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Dollery CT, Frishman WH, Cruickshank JM.* Current Cardiovascular Drugs. 1st Edition. Current Science Ltd London 1993: 121-136.
2. *Bacon F.* Calcium antagonists and the calcium release channels of the sarcoplasmic reticulum. In "Second generation of calcium antagonists" W.G. Nayler (ed) Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York etc 1991: 38-54.
3. *Tennant T, Wiggers CJ.* Effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935, 112: 351-361.
4. *Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C Jr, Reimer KA.* Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res* 1985, 56: 262-278.
5. *Piscione F, Hugenholtz PG, Serruys PW.* Impaired left ventricular filling dynamics during percutaneous transluminal angioplasty for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987, 59: 29-31.
6. *Chierchia SL, Fragasso G.* Cardiac function in coronary artery disease. *Medicographia* 1996, 18, (2): 30-34.
7. *Nayler WG.* Second Generation of calcium antagonists. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York etc. 1991.
8. *Opie LH.* New options in the management of myocardial ischemia: Rationale for therapeutic intervention. *Medicographia* 1996, 18 (2): 6-9.
9. *Oliver MF, Opie LH.* Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994, 343: 155-158.
10. *Kitakaze M, Weisman HF, Marban E.* Contractile dysfunction and ATP depletion after transient calcium overload in perfused ferret hearts. *Circulation* 1987, 77: 685-695.
11. *Thompson SA, Hess ML.* The oxygen free radical system: a fundamental mechanism in the production of myocardial necrosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1986, 28: 449-462.
12. *Liu J, Chen J, Casley DJ, Nayler WG.* Ischemia and reperfusion increase ^{125}I -labelled endothelin-1 binding in rat cardiac membranes. *Am J Physiol* 1990, 258: H829-H835.
13. *Nayler WG.* Mechanisms of action of dihydropyridines in myocardial ischaemia. In "Treatment of coronary heart diseases with nisoldipine, the coronary-selective calcium antagonist" G Kroneber (ed) Bayer AG Leverkusen 1990: 18-23.
14. *Jennings RB, Schaper J, Hill ML, et al.* Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischaemic injury. *Circ Res* 1985, 56: 262-288.
15. *Hearse DJ.* Myocardial protection in ischemia and reperfusion. *Medicographia* 1996, 18 (2): 22-29.
16. *Heyndrickx GR.* Subcellular basis of myocardial stunning and hibernation. *Medicographia* 1996, 18 (2): 10-12.
17. *Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E.* Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium: direct evidence for decreased myofilament Ca^{2+} responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle. *Circ Res* 1995, 76: 1036-1048.
18. *Frass O, Sharma HS, Knoll R, et al.* Enhanced gene expression of calcium regulatory proteins in stunned porcine myocardium. *Cardiovasc Res* 1993, 27: 2037-2043.
19. *Flameng W, Suy R, Schwarz F, Borgers M, et al.* Ultrastructural correlates on left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: determinants of reversible segmental asynergy. *Am Heart J* 1984, 102: 846-857.
20. *Schwaiger M, Sun D, Deeb N, et al.* Expression of myocardial glucose transporter (GLUT) mRNAs in patients with advanced coronary artery disease. *Circulation* 1994, 90 (4 pt 2): 1-113.
21. *Vanoverschelde JJJ, Melin JA, Depre C, Borgers M, Dion R, Wijns W.* Time course of functional recovery of hibernating myocardium after coronary revascularization. *Circulation* 1994, 90 (4 pt 2): 1-378.
22. *Maseri A.* The determinants of acute myocardial ischemia. *Medicographia* 1996, 18 (2) 13-17.
23. *Medizinische GE.* Cellular and molecular mediators of ischaemic heart failure. Ανακοινώθηκε στο συνέδριο Heart Failure 97. Cologne 26/5/97. Book's Abstract: 7-8.
24. *Burch GE, Tsui CY, Harb JM.* Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1972, 83: 340-350.
25. *Romeo F, Rosano G, Martuscelli E, Lombardo L, Valente A.* Long-term follow-up of patients initially diagnosed with syndrome X. *Am J Cardiol* 1993, 7: 669-673.
26. *Zarco P and Zarco MH.* Biochemical aspects of cardio-

protection. *Medicographia* 1996, 18 (2): 18-21.

27. *Downey JM, Liu CS, Thornton JD.* Adenosine and the anti-infarct effects of preconditioning. *Cardiovasc Res* 1993, 27: 3-8.
28. *Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM.* Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heart stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993, 88: 1264-1272.

Αλληλογραφία:

N.Π. Λευκός, Εθνικής Αντίστασης 35
551 34 - Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

N.P. Lefkos, 35, Ethnikis Antistasis Str.
551 34 - Thessaloniki-Greece