

اثر ترکیبی آنتی اکسیدانت ها بر اندازه انفارکتوس حاد میوکاردا

بهزاد فراهانی (M.D.) * خسرو هادیان (M.D.) ** اسداله محسنی (M.D.) **

چکیده

سابقه و هدف: نقش رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن (Oxygen-derived free radical) در آسیب سلول‌های میوکاردا در جریان بروز ایسکمی حاد یا خون‌رسانی مجدد (Reperfusion) به طور جدی مطرح می‌باشد. همین امر پژوهشگران را برای دستیابی به روش‌های درمانی مهارکننده این فرآیند، در جهت کاهش آسیب سلولی در جریان انفارکتوس حاد میوکاردا، ترغیب می‌کند. مطالعه حاضر نقش ترکیبی آنتی اکسیدانت‌ها را بر روی اندازه انفارکتوس حاد میوکاردا در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان ولیعصر اراک مورد ارزیابی قرار داده است.

مواد و روش‌ها: ۱۸۰ بیمار در دو گروه ۹۰ نفری مورد و شاهد به روش Randomized sequential trial مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران در دو گروه مورد و شاهد به لحاظ سن، جنس، دریافت عناصر ترومبولیتیک، عوامل خطر اصلی، محل و نوع انفارکتوس، همسان‌سازی شدند. ضمن این که به هر دو گروه مورد و شاهد درمان‌های روتین داده شد. برای گروه تجربی قرص‌های ۲۵۰ میلی‌گرمی ویتامین C، ۱۰۰ میلی‌گرمی ویتامین E و ۱۰۰ میلی‌گرمی آلپورینول بلافاصله بعد از بستری تجویز و روزانه به مدت یک هفته ادامه یافت. مقایسه اندازه انفارکتوس در دو گروه با استفاده از میانگین سطح CPK در سه روز اول بستری و میانگین مساحت نهایی امواج Q در ECG صورت پذیرفت. برای بررسی نسبت‌ها از آمار توصیفی و برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون t-student استفاده شد.

نتایج: میانگین سنی در گروه تجربی ۶۱±۱۲ سال و در گروه کنترل ۶۱±۱۱ سال بود. به لحاظ جنسی در گروه تجربی ۶۹ درصد مرد و ۳۱ درصد زن و در گروه کنترل ۷۴ درصد مرد و ۲۶ درصد زن بوده‌اند. محل انفارکتوس در گروه مورد در قسمت‌های قدامی، تحتانی، لترال، بطن راست و انفارکتوس وسیع به ترتیب ۴۱، ۴۱/۵، ۵، ۲ و ۱۰ درصد بوده است. از لحاظ نوع انفارکتوس، گروه تجربی ۹۳ درصد Q-wave MI و ۷ درصد Non-Q-wave MI داشته‌اند که این نسبت‌ها در گروه کنترل ۹۵ درصد و ۵ درصد بوده است. از نظر عوامل خطر اصلی در گروه تجربی، ۶۸/۴ درصد دارای حداقل یک عامل خطر و ۳۱/۵ درصد دارای دو عامل خطر یا بیشتر بوده‌اند و این نسبت در گروه کنترل ۷۲ درصد و ۳۴/۶ درصد بوده است.

میانگین سه روزه CPK در گروه تجربی ۱۴۸۲ U/L و در گروه شاهد ۱۲۵۲ U/L بوده که این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار بوده است (P < ۰/۰۱). میانگین سطح امواج Q در گروه مورد مطالعه ۱۱/۳۵ میلی‌متر مربع و در گروه شاهد ۱۴/۷۵ میلی‌متر مربع بوده که این اختلاف نیز از جنبه آماری قابل توجه بوده است (P < ۰/۰۱).

استنتاج: تحقیق نشان داد که درمان ترکیبی آنتی اکسیدانت‌ها باعث کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس می‌شود، هرچند استفاده روتین از درمان‌های آنتی اکسیدانت به بررسی‌های بیشتری در آینده نیازمند است.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس حاد میوکاردا، آنتی اکسیدانت، ویتامین C، ویتامین E، آلپورینول

* ساری - خیابان رازی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

* متخصص قلب و عروق، اینترنشنالیست

** متخصص قلب و عروق، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

وجود اختلاف در این زمینه است. بعضی از این مطالعات بر اثربخشی این روش درمانی تأکید دارند (۱۰،۹)، ولی در مقابل دیگران چندان با این نظر موافق نیستند (۱۱،۸). با توجه به تناقضات موجود، هدف این مطالعه تعیین اثربخشی درمان ترکیبی عناصر آنتی اکسیدانت بر اندازه ناحیه انفارکته می باشد که در بیماران با انفارکتوس مراجعه کننده به CCU بیمارستان ولیعصر اراک در سال ۱۳۷۴ به انجام رسیده است.

مواد و روش ها

مطالعه به روش Randomized clinical trial از اول خرداد تا پایان آبان ۷۴ بر روی ۱۸۰ بیمار مراجعه کننده به CCU بیمارستان ولیعصر اراک که به روش تصادفی در گروه تجربی و کنترل قرار گرفتند، به انجام رسید.

بیمارانی که با علائم بالینی سندرم کرونری حاد (درد شدید قفسه سینه، تعریق و غیره) در CCU بستری می شدند ضمن دریافت داروهای روتین (نیترات تزریقی، ضد دردهای مخدر، آسپیرین، هپارین، و اکسیژن)، پس از توضیح شفاهی و دریافت موافقت کتبی، مطابق دسته بندی از پیش تعیین شده در یکی از دو گروه مورد یا شاهد قرار می گرفتند. در بیماران گروه تجربی بلافاصله قرص های ۲۵۰ میلی گرمی ویتامین C، ۱۰۰ میلی گرمی ویتامین E و ۱۰۰ میلی گرمی آلپورینول تجویز شده و این کار به طور روزانه برای یک هفته ادامه یافت. بیماران گروه شاهد به لحاظ سن، جنس، دریافت عناصر ترومبولیتیک، عوامل خطر اصلی، محل و نوع انفارکتوس، همسان سازی شدند. مطابق روش استاندارد، سه روز متوالی CPK سرم بیماران اندازه گیری شد و ECG به عمل آمد و در پایان هفته اول قبل از ترخیص، مجدداً ECG برای محاسبه مساحت امواج Q انجام شد. بیمارانی که افزایش CPK نداشتند و یا تغییرات مخدوش

نزدیک به یک قرن پیش انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) ناشی از ترومبوز شریان های کرونری توسط دو پزشک روسی به نام های Strazhesko و Obraztsou و یک آمریکائی به نام Herrick توضیح داده شد (۱). از آن زمان تلاش های فراوانی در جهت فهم پاتوفیزیولوژی این بیماری و عوارض ناشی از آن صورت پذیرفته است. علی رغم وجود ابهامات قابل توجه، اطلاعات بسیار مفیدی نیز در رابطه با پاتوفیزیولوژی AMI به خصوص در دهه ۸۰ و ۹۰ میلادی به دست آمده است. یکی از مهمترین آنها رابطه وسعت ناحیه انفارکته با عوارض بعدی و مرگ و میر این بیماران است. از این رو کاهش اندازه ناحیه انفارکته یکی از محورهای اصلی تلاش پژوهشگران را در این زمینه تشکیل می دهد (۲).

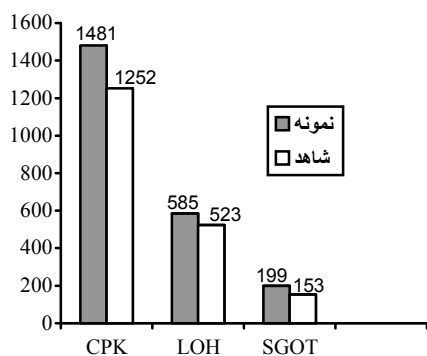
امروزه روش های درمانی مختلفی اعم از عناصر فارماکولوژیک نظیر داروهای آنتی ایسکمیک و ترومبولیتیک و یا استراتژی مداخله ای نظیر Primary Angioplasty اعمال می شود. علی رغم تمهیدات فوق همچنان این بیماری عامل نزدیک به نیمی از مرگ ها در کشورهای صنعتی (۲) و نیز یکی از علل مهم مرگ و میر در کشور ماست.

یکی از فرضیه های مطرح در مورد آسیب وارده به میوکارد در هنگام بروز ایسکمی حاد مسأله رادیکال های آزاد اکسیژن (Oxygen-derived free radicals) می باشد که با آسیب به لیپیدهای غشایی و پروتئین های سلولی موجب مرگ یاخته های عضله قلب می شوند (۷،۶،۵،۴،۳). از این رو یکی از زمینه های تحقیقاتی که در جهت دستیابی به روش های جدید درمانی برای کاهش اندازه منطقه انفارکته در جریان است استفاده از مواد آنتی اکسیدانت می باشد (۹،۸).

نتایج حاصله از بررسی های مختلف در استفاده از آنتی اکسیدانت ها برای کاهش ناحیه انفارکته بیانگر

از نقطه نظر عوامل خطر اصلی، در گروه مورد ۶۸/۴ درصد دارای حداقل یک عامل خطر و ۳۱/۵ درصد دارای دو یا تعداد بیشتری عامل خطر بوده اند. در گروه کنترل این نسبت ها به ترتیب ۷۲/۱ درصد و ۳۴/۶ درصد بوده است.

میانگین سه روزه آنزیم های قلبی در نمودار شماره ۲ برای گروه های مورد و شاهد نمایش داده شده است. همان طور که از نمودار مذکور استنباط می شود، کاهش میانگین آنزیم CPK در گروه تجربی ۱۵/۵ درصد است که به لحاظ آماری معنی دار تلقی می شود ($P < 0.01$). همین یافته در مورد آنزیم های SGOT و LDH نیز صادق است.



نمودار شماره ۲: میانگین سه روزه سطح آنزیم های قلبی در ۹۰ بیمار از هر گروه مورد و شاهد (اراک ۱۳۷۴).

میانگین سطح امواج Q در گروه مورد ۱۱/۳۵ میلی متر مربع و در گروه شاهد ۱۴/۷۵ میلی متر مربع بوده است. در گروه مورد با کاهشی در حدود ۲۳ درصد مواجه هستیم که به لحاظ آماری این کاهش نیز معنی دار تلقی می شود ($P < 0.01$).

بحث

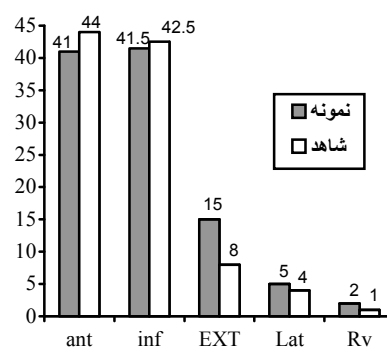
نتایج تحقیق نشان داد استفاده از داروهای آنتی اکسیدانت به لحاظ آماری به صورت معنی داری باعث

کننده ECG پیدا کردند (نظیر بلوک شاخه چپ) از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع و محل انفارکتوس، تعداد عوامل خطر اصلی، میانگین سطح آنزیم های قلبی، و مساحت امواج Q، در آخرین ECG بیمار در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. در نهایت با استفاده از آمار توصیفی برای نسبت ها و آزمون t- student برای مقایسه میانگین ها در دو گروه مورد و شاهد ارزیابی آماری انجام شد.

نتایج

از ۱۸۰ بیماری که در دو گروه تجربی و کنترل مورد ارزیابی قرار گرفتند، یافته های زیر به دست آمد. میانگین سنی در گروه تجربی 61 ± 12 سال و در گروه کنترل 61 ± 11 سال بود. نسبت جنسی ۶۹ درصد مرد و ۳۱ درصد زن در گروه مورد، ۷۴ درصد مرد و ۲۶ درصد زن در گروه شاهد بوده است. محل انفارکتوس در گروه مورد و شاهد در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱: توزیع فراوانی محل های انفارکتوس حاد میوکارد در ۹۰ بیمار از هر گروه مورد و شاهد (اراک ۱۳۷۴).

به لحاظ انفارکتوس در گروه تجربی ۹۳ درصد Q-wave MI و ۷ درصد non Q-wave MI داشته اند که در گروه شاهد این نسبت ها به ترتیب ۹۵ درصد و ۵ درصد بوده است.

اکسیدانت، باعث کاهش اندازه انفارکتوس می شوند (۹). اخیراً نیز دپارتمان اپیدمیولوژی دانشگاه مینی سوتای آمریکا کاهش مصرف ویتامین E را به عنوان یک عامل خطر جدید در بیماری آترواسکلروز شناخته است (۱۴).

در حالی که در تحقیقی که در سال ۱۹۹۱ توسط Herman و همکارانش انجام گرفت، نشان داده شد آنالوگ ویتامین E تأثیری بر اندازه انفارکتوس ندارد (۸)، و یا در بررسی نتایج مطالعات کلینیکی کنترل شده در آمریکا اثرات متناقضی از تأثیر ویتامین E روی Nonfatal MI گزارش شده است. در این مطالعات اثر پیشگیری کننده ای از ویتامین E روی Fatal MI و Stroke مشاهده نشده است. در مورد ویتامین C و اسید فولیک نیز داده های متناقضی در مورد این گونه اثرات مطرح شده است (۱۱).

در بررسی های متعدد آزمایشگاهی روی مدل های حیوانی مشخص شد که اثر ویتامین E در میوکارد ایسکمیک، به علت تولید یون هیدروژن است که باعث خنثی شدن رادیکال های آزاد اکسیژن شده و مانع شروع واکنش های زنجیره ای در لیپیدهای غشایی و ارگان های داخل سلولی می شود، که این خود منجر به بهبود عملکرد میتو کندریا، سارکوپلازما و اعمال مکانیکی بطن می شود (۵،۳). همچنین مطالعات فراوانی نشان داده اند که موادی مثل اسید اسکوربیک (ویتامین C)، دفروکسامین، و گلوکاتینون، اثر خنثی کننده روی رادیکال های آزاد اکسیژن داشته و قادر به حفاظت میوکارد ایسکمیک از آسیب های جدی هستند (۱،۵،۶،۱۴).

علی رغم مطالعات تأییدکننده اثر بخشی عناصر آنتی اکسیدانت در کاهش اندازه انفارکتوس میوکارد برای تجویز روتین این عناصر در جریان AMI هنوز نیازمند تحقیقات انسانی بیشتری هستیم.

کاهش اندازه انفارکتوس در بیماران مورد مطالعه شده است.

در سال ۱۹۸۰ عده ای از محققین پذیرفتند که رادیکال های آزاد اکسیژن نقش مهمی در پاتوژنز Stunning میوکارد داشته و استفاده از داروهای آنتی اکسیدانت می تواند اختلال عملکرد بطنی را تخفیف دهند (۱۲،۹). در سال ۱۹۸۸، Ligvo و همکارانش به منظور بررسی اثر حفاظت کنندگی مواد آنتی اکسیدانت روی میوکارد آسیب دیده مطالعه ای را انجام دادند که نشان داد آنزیم Polyethylene- Glycol- Congugated Super Oxide Dismutase (PEG-SOD) قادر است بافت میوکارد در معرض خطر را نجات دهد. به عبارت دیگر، آنزیم فوق از نکرور میوکارد ناشی از آزاد شدن رادیکال های اکسیژن جلوگیری می کند. این مطالعه که روی مدل حیوانی به انجام رسید، نشان داد که متوسط اندازه انفارکتوس در گروه درمان شده با PEG-SOD به طور قابل توجهی کمتر از سایر گروه ها بود (۱۳).

در مطالعه دیگری که توسط Chambers و همکارانش به انجام رسید، آنها شریان LAD تعدادی سگ را به مدت یک ساعت مسدود کردند و بعد از اندازه گیری ناحیه درخطر و ناحیه نکرور نتایجی به شرح ذیل به دست آمد. حیواناتی که هیچ دارویی دریافت نداشتند ۲۳ درصد ناحیه در معرض خطر به نکرور تبدیل شد، در حالی که در حیواناتی که آلپورینول دریافت داشتند ناحیه انفارکته ۹ درصد ناحیه در معرض خطر را تشکیل می داد. حتی گروهی که SOD به صورت داخل وریدی دریافت کردند کاهش بیشتری در اندازه نکرور یعنی فقط ۵ درصد ناحیه در خطر را نشان دادند (۴). همچنین گزارش شده است که درمان ترکیبی ویتامین C و Trolox (آنالوگ ویتامین E) به عنوان عوامل آنتی

فهرست منابع

1. Gary S, et al. *Modern coronary care*. first edition. Boston United state of America: Little Brown company, 1990: 139-411.
2. Eugene Braunwald. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5th. Edition. W.B. Saunders Company. 1997: 1200-23.
3. Ferravi R, Ceconi C, Curello S, et al. Role of oxygen free radicals in ischemic and reperfusion myocardium. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991: 2155-225.
4. Joe M, McCord P. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue. *New England J. of Med.* 1985: 159-63.
5. Kasen P, et al. Myocardial alterations due to free radical generation. *Am. J. Physiol.* 1984: 776-83.
6. Mohamed O, et al. Myocardial reperfusion injury role of oxygen radicals and potential therapy with antioxidants. *Am. J. Cardiol.* 1994: 28-78.
7. Ligu Chi, Yasuo Tamura, et al. Effect of Superoxide Oismutase on myocardial infarction size in the canine heart. *Circulation research*. 1989: 665-75.
8. Herman H. Klein, Sibylle Pich, et al. The effects of trolox, a water soluble vit. E analogue in regionally ischemic. *Int. J. of Cardiol.* 1991: 291-301.
9. Mickle Dag, et al. Myocardial salvage with trolox q ascorbic acid for an acute evolving infarction. *Ann. Thorac. Surg.* 1994: 553-57.
10. Folsom AR. New risk factors for atherosclerotic diseases. *Gerontol.* 1999: 983-90.
11. Pearce KA, Boosalis MG, Yeager B. Update on vi. supplementes for the prevention of coronary disease and stroke. *Am. Fam. Physician.* 2000: 1359-66.
12. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation.* 1990: 723-38.
13. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J. Am. Cardiol.* 1993: 537-45.
14. Willis Huest, et al. *The heart, arteries and veins*. 8th. ed. 1998: 1107-123.