16A

جامعة الإسكندرية
ALEXANDRIA
UNIVERSITY

Alexandria University
Medical Research Institute

Medical Research Institute
Department of Pharmacology

A study on The Possible Effects of Canagliflozin, Carvedilol or Their Combination Therapy on Isoproterenol-Induced Acute Myocardial Infarction in Rats.

A Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science

In

Pharmacology and Experimental Therapeutics

Submitted by

Menna Tallah Mostafa Abdel Ghany Abdel Kader

Bachelor Degree in Pharmacy,
Faculty of Pharmacy, Pharos University, 2018

2024

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No. : 807
Classification : 615.7

ABSTRACT

Introduction: Canagliflozin (CANA) is an antidiabetic drug of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) group. Recently, CANA was reported to reduce the risk of pathological events associated with heart failure in both diabetic and non-diabetic patients. However, the exact mechanism by which CANA positively acts on cardiac tissue requires further elucidation. **Aim:** the current study was designed to investigate the effects and mechanisms of CANA, and/or the standard carvedilol (CRV) on acute myocardial infarction (AMI) induced in rats. **Material & Methods:** Fifty male albino rats were assigned into five groups. The AMI was induced by subcutaneous injection of 85 mg/kg isoproterenol (ISP) on 2 consecutive days in all rats except the normal control group. Three groups of AMI rats were treated orally by CANA and/or CRV for 7 days. Finally, rats were anesthetized and blood samples were collected, serum was separated for measuring serum parameters including cardiac troponin I (cTn I), vascular endothelial growth factor (VEGF) level as a marker of angiogenesis, Malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAC) level as markers of oxidative stress. In addition, hearts were excised and portions were used for biochemical assay of Wnt/β-catenin levels, autophagy-related protein 5 (Atg5), the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor- alpha (TNF-α), and caspase-3 as a marker of apoptosis. While the remaining portions of the hearts and livers were fixed in formalin-saline for histopathological examination. **Results & Discussion:** ISP group exhibited AMI as evidenced by the elevation in serum cTn-I. Increase in MDA, TNF-α, WnT, β-catenin, and caspase-3 together with reduction in TAC and Atg5 levels were demonstrated in that untreated group. Histological alterations revealing distorted cardiomyocytes, necrosis, areas of hemorrhage, and massive mononuclear cellular infiltration were also noticed. Either CRV or CANA ameliorated all the examined toxicity indicators with a pronounced improvement observed in the combination-treated group. Where, the combination of (CRV+ CANA) revealed efficient ameliorative actions against ISP-caused MI by a marked reduction in cardiac enzyme, suppression of oxidative stress, inflammation, and apoptosis with increase in antioxidants and activation of autophagy via the downregulation of Wnt/ β-catenin signaling pathways.

Key Words:

Acute myocardial infarction, Canagliflozin, Wnt/ β-catenin signaling pathway, Autophagy.

المستخلص العربي

كاناجليفلوزين هو عقار مضاد لمرض السكرى من المجموعة المثبطة لناقل الصوديوم والجلوكوز 2 .وفي الأونة الأخيرة، تم ذكر ان عقار كاناجليفلوزين يحد من مخاطر الأحداث المرضية المرتبطة بقصور القلب لدى مرضى السكري وغير المصابين بالسكري. ومع ذلك، فإن الآلية الدقيقة التي يعمل بها كاناجليفلوزين بشكل إيجابي على أنسجة القلب تتطلب مزيدًا من التوضيح.وقد تم تصميم الدراسة الحالية لدراسة تأثيرات وآليات الكاناجليفلوزين و/أو الكارفيديلول على مرض احتشاء عضلة القلب الحاد المستحث في الجرذان. تم تقسيم أربعين من ذكور الجرذان البيضاء إلى خمس مجموعات. تم استحداث احتشاء عضلة القلب عن طريق حقن الأيزوبروتيرينول تحت الجلد بجرعة 85 مجم / كجم لمدة يومين متتاليين في جميع الجرذان باستثناء المجموعة الضابطة الطبيعية ثم عولجت ثلاث مجموعات من الجرذان عن طريق الفم بواسطة الكاناجليفلوزين و/أو الكارفيديلول لمدة 7 أيام. متتالية.وفى نهاية مدة العلاج، تم تخدير الجرذان وجمع عينات الدم، وفصل السيرم لقياس معاملات السيرم بما في ذلك تروبونين القلب I , ومستوى عامل نمو بطانة الأوعية الدموية كعلامة على تكوين الأوعية الدموية، والمالونديالدهيد و مستوي القدرة الإجمالية لمضادات الأكسدة كعلامات للإجهاد التأكسدي.

بالإضافة إلى ذلك، تم استئصال القلوب واستخدمت أجزاء منها لقياس مستوياتWnt/β-catenin ، والبروتين المرتبط بالالتهام الذاتي 5، والسيتوكينات المؤيدة للالتهابات كعامل نخر الورم ألفا, وكاسبيز - 3 كعلامة على موت الخلايا المبرمج. بينما تم تثبيت الأجزاء المتبقية من القلوب والكبد بمحلول الفورمالين الملحى وذلك للفحص النسيجي.

أظهرت مجموعة الأيزوبروتيرينول الغير معالجة احتشاء حاد فى عضلة القلب وذلك بارتفاع نسبة تروبونين القلب I في السيرم كما تم إثبات زيادة في المالونديالدهيد، عامل نخر الورم ألفا, WnT,β-catenin وكاسبيز - 3 مع انخفاض مستويات القدرة الكلية لمضادات الأكسدة و البروتين المرتبط بالالتهام الذاتي 5 في تلك المجموعة. كما لوحظ أيضا تغيرات نسيجية منها خلايا عضلية قلبية مشوهة، ونخر، ومناطق نزف، وارتشاح ووجود عدد كبير جدا من الخلايا وحيد النواة.

قام عقار الكاناجليفلوزين أو الكارفيديلول بتقليل جميع مؤشرات السمية التي تم فحصها مع وجود تحسن كبير لوحظ في المجموعة المعالجة بالدوائين مدمجين معا. هذا وقد كشف الجمع بين الكاناجليفلوزين و الكارفيديلول عن إجراءات تحسينية فعالة ضد مرض احتشاء عضلة القلب الناتج عن الأيزوبروتيرينول من خلال انخفاض ملحوظ في انزيم عضلة القلب، والإجهاد التأكسدي, والالتهابات، وموت الخلايا المبرمج، مع زيادة فى قدرة مضادات الأكسدة والالتهام الذاتي عبر تقليل تنظيم مسارات إشاراتWnt/ β-catenin .

الملخص العربى

تعد أمراض القلب والأوعية الدموية هي السبب الأكثر شيوعا للاعتلال والوفيات وانخفاض جودة الحياة في جميع أنحاء العالم.و يسبب انسداد الشريان التاجي وعدم التوازن بين احتياج القلب وإمداده بالأكسجين, مرض احتشاء عضلة القلب، الذى يؤدي الي ضررًا مستديما لعضلة القلب. مرض احتشاء عضلة القلب يمكن أن يزيد من خطر الإصابة بفشل وظائف القلب وعدم انتظام ضرباته لأنه يضعف وظيفة الضغط الانبساطي والانقباضي.

هذا ويمكن تشخيص مرض احتشاء عضلة القلب الحاد بارتفاع نسبة التروبونين إلى جانب أدلة داعمه من: الأعراض النموذجية للمرض ، تغييرات موحية في رسم القلب الكهربائي ، أو أدلة تصويرية على فقد جديد لعضلة القلب الحية أو خلل جديد في حركية منطقة محدده من جدار القلب.

ويهدف العلاج الدوائي لمرض الأحتشاء الحاد لعضلة القلب إلى تقليل حاجة عضلة القلب من الأكسجين واستعادة إمدادات الدم الكافية إلى المناطق المفتقرة للدم في عضلة القلب. ويتم الحفاظ على ذلك بتقليل استهلاك الطاقة الميكانيكية لأنسجة عضلة القلب من خلال خفض معدل ضربات القلب وقوة انقباضه وخفض ضغط الدم و/أو توسيع الأوعية الدموية التاجية. وبالتالي، فإن الإدارة الدوائية الأولية لمرض احتشاء عضلة القلب الحاد تشمل :الأكسجين والمورفين ومضادات الصفائح الدموية والعلاج المحلل للفيبرين والنيتروجليسرين، ثم علاج ما بعد الاحتشاء ببيتابلوكرز ومضادات التخثر والعلاج المخفض للدهون.

و وجد أنه لا يمكن الاستعادة الكاملة لبنية ووظيفة القلب المصاب بنقص التروية بالطرق العلاجية الموجودة حاليا سواء من الادوية أو الاجراءات الجراحية. و لذلك فانه فى الاونة الاخيرة زاد تدريجيا الاهتمام بالبحث عن استراتيجيات علاجية اخري.

أظهرت مثبطات ناقل الصوديوم والجلوكوز -2 - من فئة الأدوية المضادة لمرض السكري - تأثيرات إيجابية مختلفة على القلب والأوعية الدموية مثل انخفاض معدل الوفيات القلبية و الوعائية، وفشل القلب، والسكتة الدماغية غير المميتة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لمثبطات ناقل الصوديوم والجلوكوز -2 أن تمنع ناقلات الصوديوم في القلب, وتغير التوازن الأيوني، وتقلل الالتهاب والإجهاد التأكسدي، وتؤثر على التمثيل الغذائي، وتخفض ضغط الدم وتقلل التحميل التالى للبطين الأيسر، وتعزز ارتخاء الأوعية الدموية المعتمد على البطانة في حلقات الشريان الأبهر. وعلى ذلك، فإن تطبيق استخدام مثبطات ناقل الصوديوم والجلوكوز -2 لعلاج الأمراض القلبية والوعائية في ازدياد.

في هذا السياق، تم تصميم البحث الحالي للتحقق من التأثير الواعد لـ الكاناجليفلوزين بمفرده أو بالاشتراك مع الكارفيدلول في الحفاظ على سلامة عضلة القلب،وذلك بقياس مجموعة واسعة من العلامات البيوكيميائية والنسيجية والجزيئية في نموذج احتشاء عضلة القلب المستحث بالإيزوبروتيرينول. بالاضافة الي ان هذه الدراسة موجهة الي تقييم تأثيرات الادوية التي تم تجريبها على مسارات فينت / بيتا كاتنين كأهداف جزيئية محتملة في مرض احتشاء عضلة القلب الحاد.

وعلى هذا فقد تم استخدام عدد 50 من ذكور الجرذان البيضاء بوزن (200-250 جم) في دراستنا وتم تقسيمهم عشوائيًا إلى المجموعات التجريبية الخمس التالية (10 فئران لكل منها):

المجموعة الأولى (المجموعة الضابطة): تلقت جرذان هذه المجموعة 0.5 مل من المحلول الملحي بتركيز 0.9 % (تحت الجلد) في اليوم الأول والثاني بفارق 24 ساعة. ثم تلقت الفئران من صمغ السنط بتركيز 2% (1 مل عن طريق الفم) لمدة 7 أيام متتالية.

المجموعة الثانية (احتشاء عضلة القلب المستحث بالإيزوبروتيرينول) : تم استحداث مرض احتشاء القلب الحاد في هذه المجموعة عن طريق حقن الإيزوبروتيرينول تحت الجلد (85 مجم / كجم) المذاب في 0.5 مل من محلول ملحي في اليومين الأول والثاني بفارق 24 ساعة. ثم تلقت الجرذان صمغ السنط بتركيز 2٪ (1 مل عن طريق الفم) يوميًا لمدة 7 أيام متتالية.

المجموعة الثالثة (احتشاء عضلة القلب المستحث بالإيزوبروتيرينول+الكاناجليفلوزين) : في هذه المجموعة، تم استحداث مرض احتشاء القلب الحاد كما هو مذكور في المجموعة الثانية، ثم تلقت الجرذان كاناجليفلوزين بجرعة 10 مجم/كجم (معلق في 1 مل من صمغ السنط بتركيز 2% / يوم، عن طريق الفم) لمدة 7 أيام متتالية.

المجموعة الرابعة (احتشاء عضلة القلب المستحث بالإيزوبروتيرينول+ الكارفيدلول) : في هذه المجموعة، تم استحداث مرض احتشاء القلب الحاد ثم تلقت الجرذان الكارفيدلول بجرعة 5 مجم/كجم (معلق في 1 مل صمغ السنط بتركيز 2٪/ يوم، عن طريق الفم) لمدة 7 أيام متتالية.

المجموعة الخامسة (احتشاء عضلة القلب المستحث بالإيزوبروتيرينول+الكاناجليفلوزين + الكارفيدلول) : تم استحداث مرض احتشاء القلب الحاد ثم تلقت الفئران الكاناجليفلوزين و الكارفيدلول بنفس الجرعات ولنفس الفترة المذكورة في المجموعتين الثالثة والرابعة.

في نهاية فترة التجربة، تم تعرض الجرذان للصيام طوال الليل، ثم تخديرها باستخدام ثيوبنتال الصوديوم. تم جمع الدم وفصل السيرم لقياس كلا من التروبونين -أنزيم القلب- (cTnI)،عامل نمو بطانة الأوعية الدموية(VEGF)، المالونديالدهيد (MDA)والقدرة الكلية لمضادات الأكسدة(TAC).

تم استئصال قلوب 8 جرذان من كل مجموعة لتحديد بروتين فينت (Wnt)، بيتا كاتنين(β-catenin)، البروتين المرتبط بالالتهام الذاتي (Atg5)،عامل نخر الورم ألفا (TNF-α)، وكاسبيز -3.

وتم إجراء الفحص الهستولوجي لاجزاء من انسجة القلب و انسجة الكبد باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين والأيوسين وذلك باستخدام قلب و كبد جرذين من كل مجموعة.

وقد كشفت نتائج الدراسة الحالية عن ارتفاع إنزيم القلب (تروبونين)، - مؤشر لاحتشاء عضلة القلب- في سيرم الجرذان المستحث لها المرض بواسطة بالإيزوبروتيرينول. جميع المجموعات المعالجة أظهرت انخفاضًا ملحوظ احصائيا في مستوى التروبونين ولكن من بين المجموعات الثلاث المعالجة، كان الجمع بين الكاناجليفلوزين (10ملجم/كجم) و الكارفيدلول(5 ملجم/كجم)هو العلاج الأكثر فعالية.

يحفز عامل نمو بطانة الأوعية الدمويةVEGF تكوين الأوعية عن طريق تعزيز نمو الأوعية الدموية الجديدة كآلية تعويضية لنقص تروية القلب. ومع ذلك، فأن ارتفاع مستويات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية خلال المرحلة المستقرة التي تلي احتشاء عضلة القلب، من المحتمل أن تعمل كآلية لزعزعة استقرار لويحات تصلب الشرايين في الشرايين التاجية.

أظهرت الجرذان التي تم استحداث احتشاء عضلة القلب لها في دراستنا زيادة في مستوى عامل نمو بطانة الأوعية الدموية في السيرم.وتم أيضا ملاحظة انخفاض في تكوين الأوعية الدموية الجديدة والذي تم تفسيره بانخفاض ملحوظ احصائيا فى مستوى عامل نمو بطانة الأوعية الدموية في السيرم, في المجموعات المعالجة بالكاناجليفلوزين او الكارفيدلول وبدرجة أكبر في الجرذان المعالجة بالدوائين معا.

ان احتشاء عضلة القلب ليس فقط نتيجة عدم كفاية إمدادات القلب بالدم ؛ بل إنه ينطوي على تغيرات مرضية ثانوية مترابطة مثل الإجهاد التأكسدي والالتهابات التي تشكل شبكة إشارات معقدة تؤدي إلى أضرار متتالية. يمكن أن يؤدي الإنتاج المفرط وغير المنضبط لأنواع الأكسجين التفاعلية إلى الإجهاد التأكسدي وتلف خلايا عضلة القلب. ولذلك، بعد استحداث احتشاء عضلة القلب بواسطة الأيزوبروتيرينول في الجرذان، تم ملاحظة زيادة كبيرة في مستوى المالونديالدهيد في السيرم مع انخفاض مصاحب في القدرة الكلية لمضادات الأكسدة. أدى العلاج المزدوج بالكاناجليفلوزين و الكارفيدلول إلى تحسين حالة الضغط التأكسدى بشكل ملحوظ احصائيا في الجرذان والتي سببها الإيزوبروتيرينول، مما يثبت التأثيرات المضادة للأكسدة للدوائين، مقارنة بكل دواء على حدة.

علاوة على ذلك،فان احتشاء عضلة القلب يتسبب في احداث التهابات والتي تلعب دورًا هامًا في تطور نخر عضلة القلب وإعادة تشكيل البطين. ووفقًا لذلك, كان هناك زيادة في مستوى عامل نخر الورم ألفا في مجموعة الجرذان المستحث لها احتشاء عضلة القلب بالإيزوبروتيرينول وذلك يؤكد وجود التهاب في عضلة القلب المفتقرة للدم. وأظهرت الجرذان المعالجة إما بالكاناجليفلوزين او الكارفيدلول انخفاضًا ملحوظ أحصائيا في مستوى عامل نخر الورم ألفا في أنسجة القلب. أما الجمع بين بالكاناجليفلوزين والكارفيدلول معا أدى الى أعلى انخفاض في مستوى عامل نخر الورم ألفا في انسجة القلب.

ان نظام إشارات فينت/ بيتا كاتنين له القدرة على تسهيل حدوث حالات مرضية متعددة, وتشمل تضخم ،احتشاء ، وتليف عضلة القلب، وإعادة تشكيل البطين. وعلى ذلك، فقد تم ملاحظة زيادة التعبير لبروتين فينت وكذلك بروتين بيتا كاتنين في أنسجة القلب للجرذان المستحث لها احتشاء عضلة القلب الحاد. العلاج باستخدام أيا من الكاناجليفلوزين أو الكارفيدلول منفردا قد قلل من التعبير لكل من فينت و بيتا كاتنين.أما المجموعة المعالجة بالدوائين معا فقد أظهرت أعلى انخفاض ملحوظ أحصائيا في مستوى بروتينات فينت و بيتا كاتنين فى أنسجة القلب.

ان موت الخلايا المبرمج الحادث في خلايا عضلة القلب تم تحفيزه بالعديد من الجوانب مثل: تلف الحمض النووي والالتهاب والإجهاد التأكسدي المرتبط بنقص الأكسجين في الأنسجة. هذا ويعد بروتين كاسبيز - 3- بروتياز الموت النشط - هو المسار المشترك الأخير في عملية موت الخلايا المبرمج. أظهرت الجرذان المحتشاءة الغير معالجة في دراستنا زيادة في مستوى كاسبيز - 3 في أنسجة القلب. وأدى العلاج باستخدام الكاناجليفلوزين أو الكارفيدلول إلى انخفاض مستوى الكاسبيز-3. ولكن استخدام الكاناجليفلوزين و الكارفيدلول معا أظهر أعلى انخفاض ملحوظ في مستوى كاسبيز- 3 فى أنسجة القلب.

ان عملية الالتهام الذاتي يرتبط ارتباطًا وثيقًا بتنظيم الاستجابة الالتهابية بعد نقص تروية عضلة القلب. علاوة على ذلك، قامت مشتقات الأكسجين النشطة المفرطة الناجمة عن الإجهاد التأكسدي بتنشيط الالتهام الذاتي. وبالتالي، أظهرت الجرذان المستحث لها احتشاء عضلة القلب انخفاضًا في مستوى أنسجة القلب لبروتين الالتهام الذاتي ATG 5. وقد لوحظ زيادة في عملية الالتهام الذاتي، والتي تم تفسيرها من خلال زيادة مستوى بروتين الالتهام الذاتي زيادة ملحوظة احصائيا في جميع المجموعات المعالجة وإلى أكبر حد في مجموعة الجرذان المعالجة بالدوائين الكاناجليفلوزين و الكارفيدلول معا.

وبالتوافق مع التغيرات في المعايير البيوكيميائية التي تم تقييمها في بحثنا، فقد لوحظ أيضًا تغيرات في كل من أنسجة عضلة القلب والكبد. أظهرفحص أنسجة القلب عن تحلل واختلال في ألياف عضلة القلب ونخر ملحوظ في المنطقة المحتشاة مع تسلل الخلايا وحيدات النواة في الجرذان المستحثة لها احتشاء عضلة القلب و الغير المعالجة. وأظهر العلاج بالكاناجليفلوزين أو الكارفيدلول بمفرديهما أو مجتمعين تحسنًا في البنية لألياف عضلة القلب والتى تكاد تكون طبيعية في الجرذان المستحث لها احتشاء عضلة القلب الحاد والتي تم علاجها بالمزيج من الدوائين.

أما عن أنسجة الكبد، فقد أظهرت الجرذان الغير المعالجة المستحث لها احتشاء عضلة القلب بالأيزوبروتيرينول تغيرات دهنية في الأوعية الدموية الدقيقة وتسلل كبير ملحوظ للخلايا الالتهابية في داخل خلايا الكبد. ولكن، أظهر العلاج عن طريق الفم باستخدام الكاناجليفلوزين وحده أو الجمع بين الكاناجليفلوزين والكارفيدلول خلايا كبد تكاد تكون طبيعية مع تسلل خفيف للخلايا الالتهابية، مما يدعم النتائج البيوكيميائية.

وبدمج كل هذه النتائج معا ، وجد أن للكاناجليفلوزين تأثيرات متعددة وتشمل : مضادا للأكسدة، ومضاد للالتهابات، ومضاد لموت الخلايا المبرمج ، ومعززا للألتهام الذاتي وقادرا على تعديل مسار فينت / بيتا كاتنين مما قد يفسر تأثيراته المفيدة للقلب التي لوحظت، في الجرذان المستحث لها احتشاء عضلة القلب الحاد والتي تم معالجتها بالكاناجليفلوزين.علاوة على ذلك، أظهرت إضافة الكاناجليفلوزين الي الكارفيدلول تأثيرًا علاجيًا معززاً ضد مرض احتشاء عضلة القلب الحاد, مما يشير إلى احتمال استخدام هذا المزيج كنظام علاجي جديد لمرضى احتشاء عضلة القلب.

الاستنتاجات والتوصيات:

1- ان دراستنا تقدم دليلاً واضحًا على الدور المفيد للكاناجليفلوزين في إدارة مرض احتشاء عضلة القلب الحاد فقد أظهرت أن العلاج بالكاناجليفلوزين قلل بشكل كبير ملحوظ احصائيا من إصابة عضلة القلب وموت الخلايا المبرمج والالتهابات مع زيادة حالة الالتهام الذاتي وزيادة مضادات الأكسدة في نموذج الجرذان المستحث لها احتشاء عضلة القلب الحاد بالإيزوبروتيرينول.

2- وعلى ذلك، فانه يمكن إعادة استخدام مثبطات ناقل الصوديوم والجلوكوز -2 كعلاجات جديدة واعدة في علاج مرض احتشاء عضلة القلب الحاد بغض النظر عن حالة مرض السكري.

3- أدت إضافة عقار الكارفيديلول إلى كاناجليفلوزين إلى تحسين دلالات مرض احتشاء عضلة القلب الحاد في كل من السيرم والأنسجة بشكل واضح، مما أظهر تحسنًا واضحا في الصورة التشريحية المرضية لأنسجة عضلة القلب بالإضافة إلى تأثير وقائي لأنسجة الكبد.

والي حد علمنا، هذه هي الدراسة الأولى التي تدرس تأثير العلاج بالكارفيديلول والكاناجليفلوزين مجتمعين معا على احتشاء عضلة القلب الحاد مما يدعم استخدام هذا البروتوكول المدمج في علاج هذا المرض.

4- ان مسارات فينت / بيتا كاتنين يمكن أن تكون أهدافًا جزيئية محتملة لإدارة احتشاء عضلة القلب الحاد حيث أن تثبيطهما بواسطة كاناجليفلوزين أو كارفيديلول أوهما معا قد أظهر تحسنًا ملحوظا في الدلالات البيوكيميائية والسمات النسيجية لمرض احتشاء عضلة القلب المستحث بواسطة الإيزوبروتيرينول في الجرذان.

5- ومع ذلك، أظهر كلا العقارين تأثيرًا مثبطًا على تكوين الأوعية الدموية الجديدة عند اعطائهما بعد حث احتشاء عضلة القلب الحاد ، الأمر الذي يحتاج إلى مزيد من التوضيح للآلية الأساسية.

6- ان هذه الدراسة تطمح لاستكشاف طرق علاجية جديدة لمرض احتشاء عضلة القلب الحاد بدلاً من الكارفيديلول.

7- إن النتائج الواعدة للعلاج المجمع المستخدم في هذه الدراسة تؤيد بقوة إجراء المزيد من الدراسات التجريبية لتوضيح أي تفاعل محتمل بينهما

8- يوصى بإجراء المزيد من الدراسات السريرية طويلة المدى وواسعة النطاق للتحقق من التأثير المفيد لمثبطات ناقل الصوديوم والجلوكوز -2 و مما إذا كان دمجها مع عقارالكارفيديلول سيؤدى الى تحسن التنبوء لمرض احتشاء عضلة القلب أم لا.