



## Effects of pretreatment with non hypotensive dose of ramiprilat and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and infarct size in rats

Fatemeh Safari<sup>1</sup>, Sohrab Hajizadeh<sup>1\*</sup>, Shahnaz Shekarforoush<sup>2</sup>, Mehdi Forouzandeh<sup>3</sup>, Mohsen Foadoddini<sup>4</sup>, Gholamreza Bayat<sup>1</sup>, Bita Houshmand<sup>1</sup>, Ali Khoshbaten<sup>5</sup>

1. Dept. Physiology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Islamic Azad University, Arsanjan branch, Fars, Iran

3. Dept. Medical Biotechnology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

4. Dept. Physiology and Pharmacology, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

5. Exercise Physiology research centre, Baqiatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 30 Aug 2010

Accepted: 5 Jan 2010

### Abstract

**Introduction:** Inhibition of renin angiotensin system represents an important approach in the management of cardiovascular diseases. The aim of this study was to explore the effects of pretreatment with non-hypotensive dose of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, ramiprilat and angiotensin type 1 (AT1) receptor blocker, losartan on myocardial infarct size and arrhythmias in a rat model of ischemia-reperfusion injury.

**Methods:** Seventy male Wistar rats were divided into five groups. One group received saline as control. Other groups were given 10 mg/kg/day of losartan for one (L-1W) or ten weeks (L-10W) as well as 50 µg/kg/day of ramiprilat for one (R-1W) or ten weeks (R-10W) using a feeding needle. The rats were subjected to 30 minutes occlusion and 120 minutes reperfusion of the left coronary artery. Infarct size was determined using triphenyl tetrazolium chloride staining. Ischemia-induced ventricular arrhythmias were analyzed in accordance with the Lambeth conventions.

**Results:** Myocardial infarct size and the number of ventricular beats were significantly reduced in R-1W group, but the reduction was not significant in L-1W. After increasing the duration of pretreatment to 10 weeks in L-10W group, the infarct size, the number of ventricular beats and the episodes of ventricular tachycardia were significantly decreased. However in R-10W group the reduction of ventricular arrhythmias was not significant

**Conclusion:** Based on the above mentioned results it could be concluded that losartan and ramiprilat, at a non-hypotensive dose, can reduce the induction of arrhythmias and infarct size following myocardial ischemia reperfusion. These drugs appear to act in a time-dependent manner. Therefore, we expected an increased cardiac effect by long-term administration of losartan. However prolonged treatment with ramiprilat reduced its protective effect.

**Key words:** Ischemia-Reperfusion Injury, Infarct, Ramiprilat, Losartan, Arrhythmia

\* Corresponding author e-mail: hajizads@modares.ac.ir  
Available online at: www.phypha.ir/ppj

## اثر مصرف دوز غیر موثر بر فشار خون رامپیریلات و لوزارتان بر اندازه ناحیه انفارکت و شدت آریتمی در مدل ایسکمی - رپرفیوژن میوکارد موش صحرایی

فاطمه صفری<sup>۱</sup>، سهراب حاجی زاده<sup>۱\*</sup>، شهناز شکر فروش<sup>۲</sup>، مهدی فروزنده<sup>۳</sup>، محسن فوادالدینی<sup>۴</sup>، غلامرضا بیات<sup>۱</sup>، بیتا هوشمند<sup>۱</sup>، علی خوش باطن<sup>۵</sup>  
۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران  
۲. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، فارس  
۳. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران  
۴. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده علوم پزشکی بیرجند، بیرجند  
۵. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، پژوهشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران  
دریافت: ۸ شهریور ۸۹ پذیرش: ۱۵ دی ۸۹

### چکیده

**مقدمه:** داروهای مهار کننده عملکرد سیستم رنین آنژیوتانسین نقش مهمی در درمان بیماری های قلبی عروقی دارند. بخش مهمی از اثرات این داروها مستقل از اثر آنها بر فشار خون می باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر دوز غیر موثر بر فشار خون داروی رامپیریلات (مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین) و لوزارتان (بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین) بر اندازه ناحیه انفارکت و شدت آریتمی در مدل ایسکمی - رپرفیوژن میوکارد در موش صحرایی است.  
**روش ها:** تعداد هفتاد موش صحرایی نر ویستار به گروه های دریافت کننده سالین، لوزارتان به مدت یک (L-1W) و ۱۰ هفته (L-10W) و رامپیریلات به مدت یک (R-1W) و ۱۰ هفته (R-10W) تقسیم شدند. با انجام جراحی و بستن شریان کرونر چپ مدل ایسکمی - رپرفیوژن القا گردید. تعیین اندازه ناحیه انفارکت توسط رنگ آمیزی با تترازولیوم و بررسی آریتمی های قلبی بر اساس قرارداد Lambeth صورت گرفت.  
**یافته ها:** به دنبال مصرف کوتاه مدت داروها در گروه R-1W اندازه ناحیه انفارکت نسبت به گروه سالین و گروه L-1W و تعداد ضربانات زودرس بطنی نسبت به گروه سالین به طور معنی داری کاهش یافت در حالیکه در گروه R-10W کاهش معنی داری در شدت آریتمی های بطنی مشاهده نگردید. اما در گروه L-1W این کاهش معنی دار نبود. با افزایش مدت مصرف داروها در گروه L-10W اندازه انفارکت نسبت به گروه سالین و R-10W و تعداد ضربانات زودرس بطنی و اپی زودهای تاکی کاردیای بطنی نسبت به گروه سالین به طور معنی داری کاهش یافت.  
**نتیجه گیری:** نتیجه این مطالعه نشان میدهد که مصرف دوز غیر موثر بر فشار خون رامپیریلات و لوزارتان قلب را در برابر آسیب های ایسکمی و رپرفیوژن میوکارد محافظت می کند اما بروز این اثرات به مدت مصرف دارو وابسته است. افزایش مدت مصرف لوزارتان اثرات محافظتی این دارو را تقویت می کند در حالیکه با افزایش مدت مصرف رامپیریلات تا حدودی اثرات محافظتی آن تضعیف می گردد.

واژه های کلیدی: ایسکمی - رپرفیوژن، انفارکت، رامپیریلات، لوزارتان، آریتمی

### مقدمه

ایسکمی - رپرفیوژن میوکارد دارد. به دنبال ایسکمی رپرفیوژن، سطح پروتئین و mRNA مربوط به آنژیوتانسین II، آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و گیرنده شماره ۱ آنژیوتانسین (AT1) در قلب افزایش می یابد [۹، ۲۶]. داروهای مهار کننده ACE و بلوک کننده AT1 نقش مهمی در درمان پرفشاری

سیستم رنین - آنژیوتانسین نقش مهمی در پاتولوژی

hajizads@modares.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

و لوزارتان بر اندازه انفارکت و شدت آریتمی در مدل ایسکمی-رپرفیوژن میوکارد است.

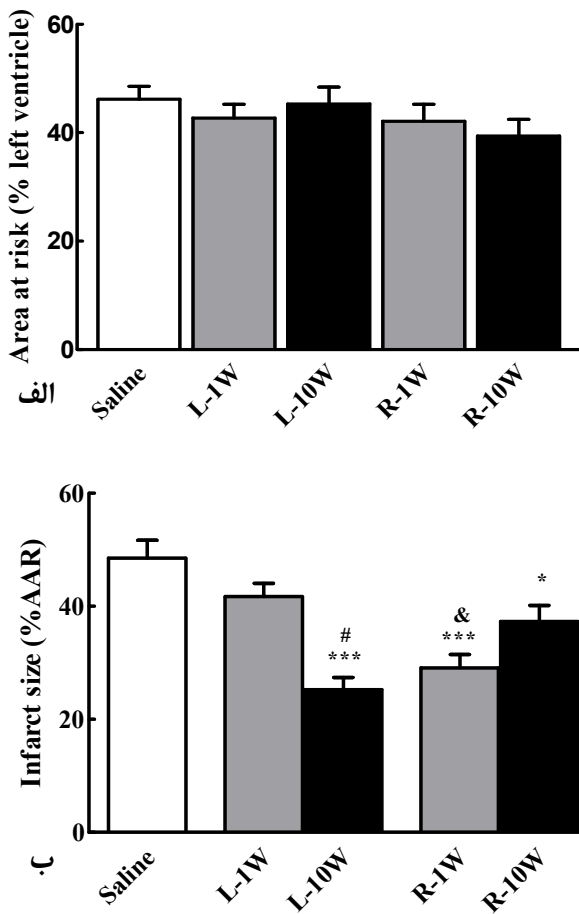
## مواد و روش ها

در این مطالعه از موش های صحرایی نر نژاد ویستار (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) استفاده شد. حیوانات با سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته، دمای حدود ۲۲ درجه سانتیگراد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه تربیت مدرس انجام گرفت. حیوانات به گروه های دریافت کننده سالین، لوزارتان به مدت یک هفته (L-1W)، لوزارتان به مدت ۱۰ هفته (L-10W)، رامیپریلات به مدت یک هفته (R-1W) و رامیپریلات به مدت ۱۰ هفته (R-10W) تقسیم شدند. داروها در سالین حل شده و به روش گاواژ به حیوانات خوراندن شدند. در این مطالعه لوزارتان با دوز ۱۰ mg/kg/day و رامیپریلات با دوز ۵۰ μg/kg/day مورد استفاده قرار گرفت که بر اساس مطالعات قبل [۸، ۱۱، ۲۹] و نیز مطالعه اولیه ای که قبل از مطالعه حاضر صورت گرفت دوزهای مذکور اثری بر فشار خون نداشتند. پس از بیهوش کردن حیوان با تزریق ۵۰ mg/kg پنتوباریتال سدیم، حیوان توراکتومی شده و به ونتیلاتور متصل گردید. شریان کاروتید چپ به منظور ثبت مستقیم فشار خون کانوله و با اتصال به دستگاه فیزیوگراف فشار متوسط شریانی ثبت گردید. پس از باز کردن قفسه سینه در فضای بین دنده‌ای چهارم و پنجم و پاره کردن پریکارد با عبور دادن نخ از زیر شریان کرونر چپ انسداد شریان به مدت ۳۰ دقیقه و سپس رپرفیوژن به مدت ۲ ساعت صورت گرفت. در پایان رپرفیوژن، دوباره شریان بسته و یک میلی لیتر اوانس بلو ۱٪ از طریق ورید فمورال تزریق شد تا ناحیه ایسکمی را از ناحیه غیر ایسکمیک جدا کند. در پایان آزمایش جهت اندازه گیری ناحیه انفارکت، قلب در قالب مخصوص برش قرار داده شد و در دمای فریزر به مدت ۲ ساعت منجمد گردید (۳). برای اندازه گیری شدت آریتمی ها، تعداد ضربانات زودرس بطنی و تعداد تکیکاردی بطنی بر اساس قرارداد Lambeth الکتروکاردیوگرام ثبت شده از لید شماره II مورد بررسی قرار گرفت [۲۴].

خون، نارسایی قلبی و آسیب های بعد از انفارکتوس میوکارد دارند اما با توجه به اثرات مخرب آنژیوتانسین در پاتولوژی ایسکمی رپرفیوژن میوکارد، در دهه اخیر استفاده از این داروها به منظور پیشگیری از آسیب ایسکمی رپرفیوژن میوکارد نیز مورد توجه قرار گرفته است [۲۶، ۲۸]. رامیپریل یک داروی مهار کننده ACE است که در کبد به مهار کننده فعال تری به نام رامیپریلات تبدیل میشود. مطالعات نشان داده است که مصرف تک دوز رامیپریلات بلافاصله قبل از ایسکمی موجب کاهش اندازه ناحیه انفارکت و آریتمی های دوره ایسکمی رپرفیوژن در موش صحرایی [۱۰، ۱۱، ۲۷]، خرگوش [۴، ۵] و خوک [۲۵] می شود در حالیکه در چند تحقیق دیگر رامیپریلات اثری بر اندازه ناحیه انفارکت نداشته است [۷، ۲۰] در سالهای اخیر چندین مطالعه انسانی اثرات مفید رامیپریل را در کاهش میزان مرگ و میر بیماران پر خطر نشان داده اند [۶، ۱۳، ۱۷]. گروه دیگر از داروهای مهار کننده سیستم رنین آنژیوتانسین داروهای بلوک کننده گیرنده AT1 هستند که با بلوک مستقیم گیرنده اثرات مخرب آنژیوتانسین را آنتاگونیزه میکنند. [۱، ۲۲، ۲۳] لوزارتان از جمله داروهای پر مصرف در درمان بیماری- های قلبی عروقی است [۲۲]. مطالعات متعددی نشان داده شده است که لوزارتان اندازه ناحیه انفارکت را در موش صحرایی [۲۱، ۲۸، ۲۹] کم می کند. در حالیکه نتایجی مبنی بر عدم تاثیر لوزارتان بر اندازه ناحیه انفارکت نیز گزارش شده است [۵، ۱۱، ۱۵]. بخش مهمی از اثرات مفید این داروها کاملاً مستقل از اثر آنها بر فشار خون و یا سایر متغیر های همودینامیکی و با عملکرد در سطح سلولی و مولکولی صورت می گیرد در حالیکه در مطالعات بالینی معمولاً دوزهایی از دارو مورد استفاده قرار گرفته اند که فشار خون را تحت تاثیر قرار داده اند [۶، ۱۳]. نکته حائز اهمیت دیگر این است که در بیشتر مطالعات آزمایشگاهی تنها یک دوز از دارو به صورت حاد مورد استفاده قرار گرفته است اما با توجه به اینکه بیماران مبتلا به بیماری های عروق کرونر غالباً این داروها را به صورت مزمن استفاده می کنند بنابراین ضروری است تا میزان اثرات محافظتی این داروها در برابر ایسکمی رپرفیوژن میوکارد در دوره های زمانی مختلف مصرف دارو مورد بررسی و مقایسه قرار گیرد [۷]. هدف از این تحقیق بررسی اثر مصرف کوتاه مدت و بلند مدت دوز غیر موثر بر فشار خون داروی رامیپریلات

نمی گردد.

اثر رامیپریلات و لوزارتان بر اندازه انفارکت: همانطور که در



شکل ۱- مقایسه ناحیه در معرض خطر (الف) و ناحیه انفارکت (ب) در پایان ایسکمی - رپرفیوژن در موشهای تیمار شده با سالین، لوزارتان و رامیپریلات. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. \*  $P < 0.05$  و \*\*\*  $P < 0.001$  نسبت به گروه سالین، #  $P < 0.05$  نسبت به گروه R-10W و &  $P < 0.05$  نسبت به گروه L-1W سنجیده شده است.

اندازه‌گیری ناحیه انفارکت: پس از فریز شدن، قلب به برشهای دو میلیمتری از نوک تا قاعده برش داده شده سپس برشها به مدت ۲۰ دقیقه در محلول حاوی تری فنیل تترازولیوم کلراید در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند تا نواحی انفارکت (سفید رنگ) از نواحی غیر انفارکت (قرمز رنگ) تمیز داده شوند. در مرحله بعد دو طرف برشها اسکن شده و با استفاده از نرم‌افزار image tools مساحت نواحی ایسکمیک و انفارکت برشها اندازه‌گیری شده و اندازه انفارکت به صورت درصدی از ناحیه ایسکمیک یا در اصطلاح ناحیه در معرض خطر گزارش گردید [۳].

آنالیز آماری: پارامترهای همودینامیکی، اندازه نسبی ناحیه در معرض خطر، اندازه انفارکتوس و فراوانی وقوع آریتمی‌ها بین گروههای مختلف توسط آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون متعاقب Tukey و پارامترهای همودینامیکی در هر گروه توسط آزمون repeated measure مورد مقایسه قرار گرفت. تعداد نمونه‌ها در هر گروه (۱۵-۱۱) نمونه بوده است. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند.

## یافته‌ها

اثرات همودینامیکی: همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است در طی مرحله ایسکمی فشار خون در هر گروه نسبت به سطح پایه (قبل از ایسکمی) به طور معنی داری کاهش می‌یابد. اما اختلاف معنی داری در میزان فشار خون و ضربان قلب بین گروه‌های مختلف تحت مطالعه مشاهده

جدول ۱- پارامترهای همودینامیک در انتهای فاز پایه، ایسکمی و رپرفیوژن در گروههای مختلف. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند.

\*  $P < 0.05$  و \*\*  $P < 0.01$  در مقایسه با وضعیت پایه در همان گروه سنجیده شده است. L-1W و L-10W: مصرف لوزارتان به ترتیب به مدت ۱ و ۱۰ هفته، R-1W و R-10W: مصرف رامیپریلات به ترتیب به مدت ۱ و ۱۰ هفته

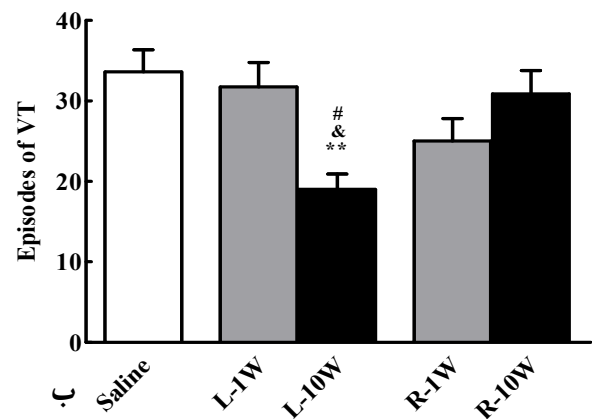
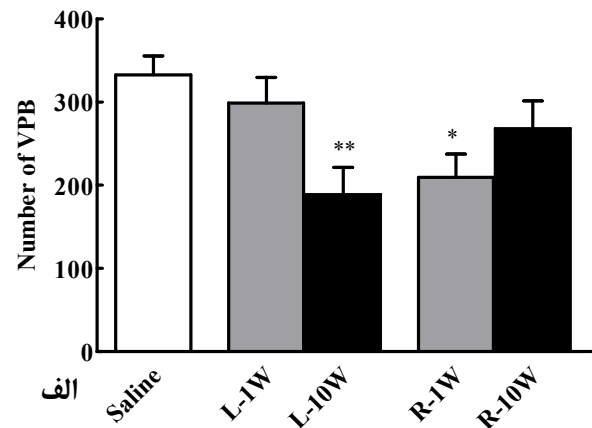
| Groups | Baseline     |              | Ischemia     |              | Reperfusion |              |
|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
|        | MBP          | HR           | MBP          | HR           | MBP         | HR           |
| Saline | 115 $\pm$ 7  | 358 $\pm$ 19 | 84 $\pm$ 6*  | 366 $\pm$ 14 | 107 $\pm$ 8 | 346 $\pm$ 16 |
| L-1W   | 117 $\pm$ 6  | 343 $\pm$ 17 | 83 $\pm$ 9** | 374 $\pm$ 12 | 111 $\pm$ 7 | 350 $\pm$ 16 |
| L-10W  | 109 $\pm$ 8  | 371 $\pm$ 15 | 80 $\pm$ 5*  | 386 $\pm$ 21 | 100 $\pm$ 6 | 354 $\pm$ 12 |
| R-1W   | 100 $\pm$ 10 | 342 $\pm$ 26 | 76 $\pm$ 8*  | 361 $\pm$ 14 | 95 $\pm$ 9  | 362 $\pm$ 23 |
| R-10W  | 112 $\pm$ 6  | 361 $\pm$ 15 | 88 $\pm$ 11* | 377 $\pm$ 17 | 104 $\pm$ 7 | 358 $\pm$ 25 |

اثر رامیپریلات و لوزارتان بر آریتمی های دوره ایسکمی: از معیارهای سنجش آریتمی شمارش تعداد کل ضربان های زودرس بطنی و نیز تعداد وقوع تاکی کاردیای بطنی در طی دوره ایسکمی بر اساس قرارداد لامبس است. همانگونه که در شکل ۲ مشاهده می گردد تعداد کل ضربان های زودرس بطنی در طی دوره ایسکمی در همه گروههای تیمار شده با دارو کاهش می یابد اما این کاهش در گروه R-1W و L-10W نسبت به سالین معنی دار است. کاهش تعداد تاکی کاردیای بطنی نیز تنها در گروه L-10W معنی داری است.

### بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف دوز نسبتا پایین و غیر موثر بر فشار خون داروی لوزارتان به مدت یک هفته کاهش معنی داری در اندازه ناحیه انفارکت و شدت آریتمی های دوره ایسکمی ایجاد نمی کند در حالیکه با مصرف رامیپریلات به مدت مشابه و در دوزی که همچنان اثری بر فشار خون نداشته باشد اندازه ناحیه انفارکت و شیوع آریتمی ها به طور معنی داری کاهش می یابد. با طولانی کردن مدت استفاده از داروهای مذکور اثرات محافظتی داروی لوزارتان به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد در حالیکه در مورد رامیپریلات با افزایش مدت مصرف دارو نه تنها تقویت اثرات محافظتی مشاهده نگردید بلکه به نظر می رسد اثرات آن در کاهش اندازه ناحیه انفارکت و شدت آریتمی ها تا حدودی تضعیف می گردد. آنچه باید مورد توجه قرار گیرد این است که نتایج مطالعاتی مانند مطالعه حاضر تحت تاثیر دوز دارو می باشد. در این تحقیق فاکتور اساسی در انتخاب دوز دارو عدم تاثیر دوز انتخاب شده بر فشار خون و در عین حال توانایی اعمال اثرات محافظتی در قلب بوده است.

مطالعات نشان داده است که مصرف رامیپریلات با دوز  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  و نیز لوزارتان با دوزهای ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و  $60 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  تاثیری بر فشار خون ندارد [۸، ۱۱، ۲۹]. همچنین در تحقیقی که توسط Laribi و همکارانش صورت گرفت لوزارتان با دوز  $8 \text{mg}/\text{kg}$  و رامیپریلات با دوز  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  قدرت یکسانی در بلوک سیستم رنین- آنژیوتانسین داشتند [۸]. نتیجه این تحقیق در خصوص اثر مصرف کوتاه مدت



شکل ۲- تعداد کل ضربانات زودرس بطنی (VPB) و اپی زودهای تاکی کاردی بطنی (VT) طی دوره ایسکمی در موش های تیمار شده با سالین، لوزارتان و رامیپریلات. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمایش داده شده اند. \*  $P < 0.05$  و \*\*\*  $P < 0.001$  نسبت به گروه سالین، #  $P < 0.05$  نسبت به گروه R-10W و  $P < 0.05$  نسبت به گروه L-1W سنجیده شده است.

شکل ۱ نشان داده شده است سطح ناحیه در خطر در بین گروههای مختلف تفاوت معنی داری با یکدیگر ندارد که بیانگر عدم تفاوت در الگوی ایسکمی در گروه های مختلف می باشد. درصد اندازه ناحیه انفارکت در گروه سالین  $3/1 \pm 48\%$  است در حالیکه در گروه R-1W این میزان به  $3/8 \pm 29\%$  می رسد که نسبت به گروه سالین معنی دار می باشد اما در گروه L-1W این میزان  $3/8 \pm 41\%$  است که اختلاف معنی داری نسبت به گروه سالین مشاهده نمی گردد. همچنین اثر رامیپریلات نسبت به لوزارتان نیز معنی دار می باشد. با افزایش مدت زمان مصرف داروها به ۱۰ هفته اندازه ناحیه انفارکت در گروه L-10W به  $3/2 \pm 25\%$  و در گروه R-10W به  $4/1 \pm 37\%$  می رسد که درصد کاهش در هر دو گروه نسبت به گروه سالین معنی دار می باشد. همچنین بین گروه L-10W نسبت به گروههای L-1W و نیز R-10W اختلاف معنی داری مشاهده می گردد.

رنین یا افزایش واکنشی ACE می توانند در ایجاد این پدیده دخیل باشند [۲۱، ۲۲]. به عنوان مثال مصرف انالاپریل که یک داروی مهار کننده ACE است با دوزهای ۰/۳ تا mg/kg/day ۱۰ به مدت ۱، ۱۴ و ۶۰ روز باعث افزایش تدریجی سطح ACE در بافت قلب می گردد که به دوز و زمان مصرف دارو کاملا وابسته است در حالیکه مصرف لوزارتان اثری بر سطح ACE ندارد [۲]. این نکته در تحقیقات بالینی نیز قابل تامل است به طوریکه افزایش سطح ACE در ۱۷ درصد از بیماران مصرف کننده رامیپریلات گزارش شده است [۶]. در سیستم قلبی عروقی آنژیوتانسین به طور عمده از طریق دو گیرنده AT1 و AT2 اثرات خود را اعمال می کند. بسیاری از اثرات مخرب آنژیوتانسین مانند تنگی عروقی، افزایش فشار و آسیب های ظاهر شده در remodeling قلبی عروقی را به فعال شدن گیرنده AT1 نسبت می دهند. در مورد عملکرد گیرنده AT2 اطلاعات کمتری در دست است که شاید یک دلیل آن بیان کم این گیرنده در بزرگسالان باشد اما آنچه مشخص است فعال شدن گیرنده AT2 در قلب غالبا اثرات گیرنده AT1 را آنتاگونیزه می کند مطالعات نشان داده است که فعال شدن این گیرنده در گشادی عروق، کنترل پرولیفراسیون، تمایز سلولی، آنژیوژنز و رژنراسیون بافت مشارکت دارد و از طریق افزایش برادی کینین و عوامل ضدالتهایی اثرات ضد استرس اکسیداتیو در قلب اعمال می کند [۱، ۱۹]. زمانی که از داروهای بلوکر گیرنده AT1 استفاده می شود نیز سطح آنژیوتانسین غیرمتصل به گیرنده افزایش می یابد اما از آنجا که گیرنده AT1 توسط دارو اشغال شده است آنژیوتانسین گیرنده AT2 را فعال می کند که با افزایش سطح نیتریک اکساید و پروستاسیکلین اثرات محافظتی در قلب اعمال می کند. بنابراین به نظر می رسد که داروهای بلوکر کننده AT1 نسبت به داروهای مهار کننده های ACE سیستم رنین آنژیوتانسین را به طور کامل تری مهار می کنند به طوریکه برخی محققان مصرف داروهای بلوکر AT1 را برای پیشگیری از حوادث قلبی عروقی مفیدتر از مهار کننده های ACE می دانند [۲۳]. یافته های مطالعه حاضر نیز پیشنهاد کننده این مطلب است که زمانی که دارو به مدت کوتاهتری باید مورد استفاده قرار گیرد رامیپریلات نسبت به لوزارتان کارایی بیشتری در پیشگیری از آسیب ایسکمی رپر فیوژن اعمال می کند در حالیکه در مصرف طولانی

رامیپریلات بر اندازه انفارکت و شدت آریمی ها با نتایج مطالعات قبل که در مدل های حیوانی ایسکمی رپر فیوژن در موش صحرایی [۷، ۱۸]، خرگوش [۴] و خوک [۲۵] هم خوانی دارد. اما در مطالعه دیگری مصرف رامیپریلات با دوز مذکور تاثیری بر اندازه ناحیه انفارکت نداشته است که شاید بتوان یک علت تفاوت در نتیجه را به پروتکل زمانی مورد استفاده نسبت داد زیرا در مطالعه مذکور ایسکمی مداوم به مدت ۶ ساعت و مدل ایسکمی رپر فیوژن با بستن رگ به مدت ۹۰ دقیقه و باز گذاشتن آن به مدت ۱۸ ساعت اعمال گردید که زمان طولانی تری را نسبت به مطالعه ما نشان می دهد [۲۰]. در مطالعاتی دیگری نیز مصرف لوزارتان چه با دوز کم (۲/۵ mg/kg) و چه با دوز بالا (۴۰ mg/kg/day) از طریق آب آشامیدنی به مدت ۱ و ۲ هفته تاثیری بر اندازه ناحیه انفارکت نداشت اما با افزایش مدت مصرف دارو به ۴ و ۱۰ هفته اندازه ناحیه انفارکت و اپی زودهای تکی کاردیای بطنی کاهش یافت [۱۵، ۲۸، ۲۹].

دارو های مهار کننده های ACE با کاهش تولید آنژیوتانسین اثرات آپوتوتیک آن را کاهش می دهند اما با توجه به اینکه شکسته شدن برادی کینین نیز توسط ACE صورت می گیرد، مصرف این داروها باعث افزایش سطح برادی کینین می گردد سپس برادی کینین از طریق گیرنده B2 موجب افزایش تولید پروستاگلندین I2 و نیتریک اکساید می شود که اثرات محافظتی در قلب اعمال می کنند از طرفی افزایش برادی کینین سبب بروز عوارضی مانند سرفه می شود به طوریکه برخی بیماران را وادار به قطع دارو می نماید [۲۲، ۲۸]. در خصوص استفاده از داروهای مهار کننده ACE نکته مهمی که باید در نظر داشت این است که این داروها تولید آنژیوتانسین را به طور کامل بلوکر نمی کنند زیرا علاوه بر ACE آنزیم های دیگری مانند chymase, cathepsin G و آنزیم تولید کننده آنژیوتانسین حساس به کموستاتین (CAGE) نیز در تولید آنژیوتانسین مشارکت دارند [۱۶، ۲۲] بنابراین با مصرف طولانی ACEI ممکن است سطح آنژیوتانسین II پلاسما و بافت تغییر نکرده یا حتی افزایش یابد که در اصطلاح پدیده فعال شدن دوباره آنژیوتانسین و یا فرار آنژیوتانسین نامیده می شود و می تواند اثرات مفید این داروها را تضعیف نماید. علت اصلی این پدیده ناشناخته است اما تولید آنژیوتانسین II از مسیرهای غیر از ACE، افزایش واکنشی

نتایج دقیق تری در این زمینه دست یافت.

## سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس و پژوهشگاه علوم پزشکی بقیه الله انجام شده است. از آقای دکتر نقدی نیز برای تهیه داروی لوزارتان و دکتر مونتگومری جهت تهیه داروی رامیپریلات تقدیر می گردد. همچنین از مشاوره علمی و موثر آقای دکتر مانی نیز تشکر و قدردانی می گردد.

تر این داروها لوزارتان اثرات محافظتی قابل ملاحظه تری را نسبت به رامیپریلات نشان می دهد. به عبارتی شاید بتوان اثر دوز غیر موثر بر فشار خون لوزارتان و رامیپریلات در پیشگیری از آسیب ایسکمی رپر فیوژن میوکارد را کاملا وابسته به مدت مصرف داروهای مذکور دانست. در ادامه این مطالعه ضروری است تا اجزای سیستم رنین آنژیوتانسین در گروههای مختلف این تحقیق مورد بررسی قرار گیرد. با مطالعه اثر لوزارتان و رامیپریلات با دوره های زمانی مختلف بر سطح mRNA و پروتئین آنزیم ACE و گیرنده های آنژیوتانسین میتوان به

## References

- AT1-receptor blockade in acute myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 323(2007) 210-216.
- [9] Larkin JE, Frank BC, Gaspard RM, Duka I, Gavras H, Quackenbush J: Cardiac transcriptional response to acute and chronic angiotensin II treatments. *Physiol Genomics* 18 (2004) 152-166.
- [10] Logue SE, Gustafsson AB, Samali A: Ischemia – reperfusion injury at the intersection with cell death. *J Mol Cell Cardiol* 38 (2005) 21-33.
- [11] Matsuhisha S, Otani H, Okazaki T, Yamashita K, Akita Y, Angiotensin II type I receptor blocker preserves tolerance to ischemia-reperfusion injury in Dahl salt – sensitive rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294 (2008) H2473-2479.
- [12] Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS: MITRA PLUS. *N Engl J Med* 342 (2000) 145-153.
- [13] McMurray JJV, ACE inhibitors in cardiovascular disease unbeatable? *N Engl J Med* 358 (2008)1615-166-16.
- [14] ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358 (2008) 1547-1559.
- [15] Ozer MK, Sahna E, Birincioglu, Acet A: Effects of captopril and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and necrosis in rats. *Pharmacol Res* 45 (2002) 257-263.
- [16] Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R, Physiology of local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Rev* 86 (2006) 747-803.
- [17] Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Effect of
- [1] Barrera A, Turner CG, Angiotensin II receptor blockers. *BUMC Proceedings* 16 (2003) 123-126.
- [2] Costerousse O, Allegrini J, Clozel JP and Nard J, Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibition but not Angiotensin II suppression alters Angiotensin I-Converting Enzyme gene expression in vessels and epithelia. *J Pharmacol Exp Ther* 284 (1998) 1180-1187.
- [3] Foadoddini M, Esmailidehaj M, Mehrani H, Sadraei SH, Golmanesh L, Wahhabaghahi H, Valen G, Khoshbaten A Pretreatment with hyperoxia reduces in vivo infarct size and cell death by apoptosis with an early and delayed phase of protection. *Eur J Cardiothorac Surg* (2010) Article in press.
- [4] Hartman JC, The role of bradykinin and nitric oxide in the cardioprotective action of ACE inhibitors. *Ann Thorac Surg* 60 (1995) 789-92.
- [5] Hartman JC, Wall TM, Hullinger TG, Shebuski RJ, Reduction of myocardial infarct size in rabbits by ramiprilat: reversal by bradykinin antagonist HOE140. *J Cardiovasc Pharmacol* 21 (1993) 996-1003.
- [6] Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med* 342 (2000)145-153.
- [7] Lang SA, Wolf B, Schober K, Wunderlich C and Marquetant R, Chronic angiotensin II receptor blockade induces cardioprotection during ischemia by increased PKC expression in the mouse heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 49 (2007) 46-55.
- [8] Laribi EM, Gharhbili VG, Pizard A, Vincent MP, Tissue kallikrein is involved in the cardioprotective effect of

- different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 178 (2008) 1303-11.
- [18] Sandmann S, Li J, Fritzenkotter C, Differential effects of telmesartan and ramipril on inflammatory response after myocardial infarction in rats. *Blood Press* 15 (2006) 116-128.
- [19] Schulz R, Heusch G, AT1- receptor blockade in experimental myocardial ischemia/reperfusion. *JRAAS* 2 (2001) 136-140.
- [20] Shawn C. Black, Edward M. Driscoll, Benedict R. Effect of ramiprilat or captopril on myocardial infarct size: assessment in canine models of ischemia alone and ischemia with reperfusion. *Pharmacol* 57 (1998) 35-46.
- [21] Sladek T, Sladkova J, Kolar F, The effect of AT1 receptor antagonist on chronic cardiac response to coronary artery ligation in rats. *Cardiovas Res* 31 (1996) 568-76.
- [22] Unger T, Targeting cardiovascular protection: the concept of dual Renin-Angiotensin system control. *Medscape J Med* 10 (2008) S4.
- [23] Unger T, Stoppelhaar M, Rationale for double renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Cardiol* 100 (2007) 25-31.
- [24] Walker MJ, Hearse DJ, Campbell RW: The lambeth conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia infarction and reperfusion. *Cardiovas Res* 22 (1988) 447-55.
- [25] Weidenbach R, Schulz R, Gres P, Behrend M, Enhanced reduction of myocardial infarct size by combined ACE inhibition and AT1 antagonisms. *Br J Pharmacol* 131 (2000) 138-144.
- [26] Xu Y, Kumar D, Dyck JB, Ford W, Clanachan A, AT1 and AT2 receptor expression and blockade after acute ischemia-reperfusion in isolated working rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282 (2002) 1206-1215.
- [27] Yang XP, Liu YH, Shesely E, Liu F, Carretero OA, Endothelial nitric oxide gene knockout mice: cardiac phenotypes and the effect of ACE inhibitor on myocardial ischemia reperfusion injury. *Hypertension* 34 (1999) 24-30.
- [28] Zaman MA, Oparil S, Calhoun DA: Drugs targeting the rennin-angiotensin-aldosterone system. *Nature* 1 (2002) 621-63039-6.
- [29] Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, Browne A, Lee R, Effects of different durations of pretreatment with losartan on myocardial infarct size, endothelial function, and vascular endothelial growth factor. *JRAAS* 2 (2001) 129-33.