● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شمارهٔ ۵، آذر – دی ۱۳۸٦، صفحه ۷-۱۳
دریافت: ۸٦/۲/۲۲، ارسال جهت اصلاح: ۸٦/۵/٤، پذیرش: ۸٦/۸/۲

مقایسه اثر Etomoxir و Ranolazine بر آریتمی های ناشی از ایسکمی – پرفیوژن در قلب ایزوله موش صحرائی

مسلم نجفی [*۱]، طاهره اعتراف اسکویی [۲]

۱- استادیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۲- دستیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

سابقه و هدف: Etomoxir و Ranolazine از داروهای جدید با اثرات عمده متابولیک هستند که در درمان بیماریهای ایسکمیک قلب مورد توجه قرار گرفته اند. هدف از این مطالعه اثرات ضد آریتمی این داروها در قلب ایزوله موش صحرائی می باشد.

مواد و روشها: مطالعه به صورت تجربی بر روی موشهای صحرائی نر (نژاد Sprague Dawley) با محدوده وزنی ۳۳۰-۲۷۰ گرم انجام شد. موشها به سه گروه ۱۰ تایی (شامل گروه کنترل، گروه تحت درمان با Etomoxir و گروه تحت درمان با Ranolazine) تقسیم شدند و بعد از بیهوشی با پنتو باربیتال سدیم (۵۰mg/kg-ip)، قلب آن ها به سرعت ایزوله گردید و متعاقب اتصال به دستگاه لانگندورف، با محلول کربس تغذیه شدند. گروه کنترل طی ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه ای و ۳۰ دقیقه رپرفیوژن محلول کربس معمولی و گروههای تست، از ۱۰ دقیقه قبل از شروع ایسکمی تا انتهای رپرفیوژن به ترتیب، محلول کربس حاوی (۱ میکرومولار) Etomoxir و یا (۲۰ میکرومولار) Ranolazine دریافت داشتند. در پایان، آریتمی ها بر اساس قرارداد Lambeth آنالیز شدند.

یافته ها: در فاز ایسکمی، تعداد ضربانات نابجای بطنی (VEBs) گروه کنترل ۱۱٦±٦٦۷ بود ولی Ranolazine و Etomoxir، آنها را به ترتیب به ۱٦±۳۳ (p<۰/۰۰۱) و ۱٦۵±۵۰۱ عدد و تعداد تاکیکاردی بطنی (VT) را از ۵۰±۲۸۰ به ترتیب به صفر (p<۰/۰۰۱) و ۵۰±۱٤٦ عدد کاهش دادند. بروز VT در زمان ایسکمی نیز توسط هر دو دارو کاهش یافت. Ranolazine علاوه بر کاهش معنی دار تعدادVEBs وVT رپرفیوژن (p<۰/۰۱ و p<۰/۰۰۱)، بروز فیبریلاسیون بطنی (VF) کل را از ٦۳٪ کنترل به صفر (p<۰/۰۵) و زمان VF برگشت پذیر را از٦۹±۲۱۸ ثانیه به صفرکاهش داد (p<۰/۰۱). در همان حال، Etomoxir توانست تعداد VEBs، تعداد و بروزVT و زمان VF را بصورت معنی دار ولی با شدت کمتراز Ranolazine کاهش دهد. مقایسه آماری گروههای تست تفاوت مهمی در اثرات ضد آریتمی آنها نشان نداد.

نتیجه گیری: این مطالعه، اثرات ضد آریتمی برجسته Ranolazine و Etomoxir را نشان داد. بدون آن که تفاوت مهمی در اثر ضد آریتمی بین این دو دارو وجود داشته باشد. احتمالا" افزایش اکسیداسیون گلوکز توسط این داروها از مکانیسم های اصلی بهبود عملکرد قلب و کاهش آریتمی می باشد.

واژه های کلیدی: ***Etomoxir، Ranolazine، ایسکمی- رپرفیوژن، آریتمی، قلب ایزوله، موش صحرائی.***

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره نهم، شماره ۵، آذر – دی ۱۳۸۶، صفحه ۷-۱۳

مقدمه

به دنبال ایسکمی میوکارد، کاهش تامین اکسیژن بافتی منجر به اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو می شود. متعاقب آن تجمع اسیدهای چرب و متابولیت های سمی آن ها از جمله واسطه های بتا هیدروکسی اسیدهای چرب و مولکول های آسیل کوا مشاهده می گردد. پس از رفع ایسکمی و در زمان رپرفیوژن، جریان مواد تجمع یافته مذکور می تواند آسیب های شدیدی در قلب بوجود آورد (۱). این مواد موجب آسیب غشا و آنزیم های متصل به آن شده و انتقال یون ها از غشا را مختل می کنند (۲-۵). Yamada و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.1.0]

همکاران نشان داده اند که برخی از مولکول های واسطه متابولیسم اسیدهای چرب در بافت های ایسکمیک تجمع یافته و به غشای اجزای داخل سیتوزول نظیر رتیکولوم سارکوپلاسمیک متصل می شوند که این امر منجر به افزایش غلظت یون های کلسیم و سدیم داخل سلولی شده و اختلالات انقباضی و الکتروفیزیولوژیک میو کارد بوجود می آید (۶). فعال شدن مسیرهای پیام رسانی و تولید پیک های ثانویه هم متعاقبا منجر به فعال شدن پروتئین کینازها و در نتیجه نسخه برداری ژنی و شروع فرآیند مرگ سلولی می گردد (۲-۵). در این شرایط، کم کردن دسترسی قلب به اسیدهای چرب در بهبود عملکرد قلب ایسکمیک مفید بوده است (۷). به همین خاطر در سالیان اخیر استفاده از مواد داروئی که اثرات فارماکولوژیک آنها عمدتا" مربوط به عملکرد متابولیک است در درمان بیماری های ایسکمیک قلب مانند آنژین صدری مقاوم و نارسائی قلب مورد توجه زیادی قرار گرفته است (۸). مهمترین داروهای این دسته شامل Trimetazidine، Perhexiline، Etomoxir و Ranolazine می باشند (۸و۹).

Ranolazine به عنوان یک عامل مهار کننده نسبی متابولیسم اسیدهای چرب در میتوکندری سلول های قلبی شناخته شده است و برخی از مطالعات تجربی و بالینی نیز تأثیر مفید آن را در کنترل آنژین پایدار نشان داده اند (۸و۱۰و۱۱). مکانیسم اثر دقیق حفاظت قلبی Ranolazine به خوبی معلوم نشده است ولی احتمالا" دارو با مهار مستقیم اکسیداسیون اسیدهای چرب و همزمان با آن فعال نمودن متابولیسم کربوهیدراتها عمل می کند (۱۲-۱۴). Etomoxir یک مشتق اکسیران اسید کربوکسیلیک است که به عنوان یک مهار کننده قوی آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ (CPT-I) در دیواره میتوکندری سلول های قلبی عمل نموده و با ممانعت از ورود اسیدهای چرب به داخل میتوکندری جهت بتا اکسیداسیون، تولید ATP مورد نیاز، قلب را به متابولیسم سایر سوبستراها ازجمله گلوکز هدایت می نماید (۹و۱۰و۱۵). این دارو به دلیل اثرات کاهندگی قند خون، ابتدا به عنوان یک عامل ضد دیابت قوی معرفی شد (۸و۹). در مقایسه با داروهایی که دارای اثرات متابولیک بوده، یافته های بسیار کمتری در مورد Etomoxir گزارش شده است و هنوز مصرف آن در آزمون های بالینی عمده نیز انجام نگرفته است (۸). از آنجایی که بر اساس اطلاعات موجود، مطالعه مقایسه ای بر روی اثرات محافظتی Etomoxir و Ranolazine بر آریتمی های قلبی ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن (Ischemia/Reperfusion, I/R) انجام نشده است، لذا اثرات آن ها برروی آریتمی های قلبی متعاقب I/R در قلب ایزوله موش صحرائی مطالعه و مقایسه گردید.

مواد و روشها

مطالعه به صورت تجربی بر روی موشهای صحرائی نر آلبینو از نژاد Sprague Dawley با محدوده وزنی ۳۳۰-۲۷۰ گرم انجام شد. موش ها در قفس های پلی اتیلنی شفاف استاندارد در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنائی- تاریکی در دمای معمول آزمایشگاه (۳±۲۲درجه سانتیگراد) نگهداری شدند و تا زمان انجام آزمایش آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

موشهای صحرائی به صورت تصادفی به سه گروه ۱۰ عددی شامل گروه کنترل، گروه تحت درمان با Etomoxir و گروه تحت درمان با Ranolazine تقسیم شدند و بعد از بیهوشی با پنتو باربیتال سدیم (۵۰mg/kg-ip)، قلب آنها به سرعت ایزوله گردید و با اتصال به دستگاه لانگندورف، جریان محلول کربس (pH=۷/۴) محتوی گاز کاربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی اکسید کربن) با فشار ثابت و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد برقرار شد. محلول کربس بکار رفته در این مطالعه محتوی کلرید سدیم (۱۱۸/۵)، بیکربنات سدیم (۲۵)، کلرید کلسیم (۱/۷)، سولفات منیزیوم (۱/۲)، پتاسیم دی هیدروژن فسفات (۱/۲)، گلوکز (۱۲) و کلرید پتاسیم (۴/۸) بود (۱۶). به دنبال سپری شدن ۲۰ دقیقه زمان استابیلیزاسیون، ایسکمی ناحیه ای به مدت۳۰ دقیقه با گره زدن موقت شریان کرونر نزولی چپ قلب القا شد و با باز نمودن گره، رپرفیوژن برای۳۰ دقیقه دیگر انجام گرفت (۱۷). موشهای صحرائی گروه کنترل در طول استابیلیزاسیون، ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۳۰ دقیقه رپرفیوژن محلول کربس معمولی دریافت داشتند در حالی که در گروه های تست، از ۱۰دقیقه قبل از شروع ایسکمی تا انتهای رپرفیوژن به ترتیب محلول کربس حاوی ۱ میکرومولار Etomoxir و یا ۲۰ میکرومولار Ranolazine به قلب پرفیوژن شد. الکترکاردیوگرام قلب های ایزوله در طول آزمایش با وصل نمودن الکترودهای ویژه برروی قلب توسطدستگاه فیزیوگراف ثبت گردید. با اتمام رپرفیوژن، بر اساس قوائد Lambeth که یک الگوی طبقه بندی و مطالعه آریتمی های ناشی از I/R است (۱۸) بر حسب مورد، نوع، درصد وقوع و زمان هریک ازانواع آریتمی ها شامل

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.1.0]

Single, Salvos, Ventricular Tachycardia (VT), Total VEBs (Ventricular Ectopic Beats; Single+Salvos+VT), Reversible Ventricular Fibrilation (Rev VF), Irreversible Ventricular Fibrillation (Irrev VF) در طی ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۳۰ دقیقه رپرفیوژن بررسی شدند.

میزان وقوع بروز آریتمی ها بر حسب درصد و سایر داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند. برای مقایسه بروز آریتمی ها بین گروه های کنترل و تست، آزمون Fisher Exact Test و برای مقایسه تعداد و مدت زمان آریتمی ها، آزمون Mann-Whiteny U- Test بکار برده شد. مقادیر $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

۱) اثرات برروی آریتمی های قلبی در طی ۳۰ دقیقه ایسکمی:

نتایج مربوط به اثرات Etomoxir وRanolazine برروی آریتمی های قلبی در طی ۳۰ دقیقه ایسکمی و مقایسه عملکرد آنها در جدول ۱ نشان داده شده است. در زمان ایسکمی، تعداد VEBs و تعداد VT درگروه کنترل به ترتیب ۱۱۶±۶۶۷ و ۵۰ ±۲۸۰ بود ولی پرفیوژن Ranolazine، آن ها را به ترتیب به ۱۶±۳۳ ($p<۰/۰۰۱$) و صفر ($p<۰/۰۰۱$) کاهش داد. بروز VT نیز به صورت کاملا" قابل توجه و معنی دار توسط Ranolazine کاهش یافته و از ۱۰۰ درصد در گروه کنترل به صفر درصد رسید ($p<۰/۰۰۱$). Ranolazine در همان حال، مدت زمان سپری شده در VT را نیز از۲۰±۵۸ ثانیه (کنترل) به صفر ثانیه کاهش داد ($p<۰/۰۰۱$). بروز و مدت زمان VF علیرغم کاهش نسبی با Ranolazine، تغییر مهم و معنی داری نداشت. همان گونه که در جدول ۱ نیز دیده می شود، در زمان ایسکمی، Etomoxir با وجود کاهش دادن تعداد VEBs، تعدادVT، مدت زمان آن و همچنین بروز و مدت زمان VF فاقد اثرات ضد آریتمی معنی داری بود و در این مدت فقط موجب کاهش معنی دار و ۵۰ درصدی در بروز VT درمقایسه با گروه کنترل گردید. به جز وجود تفاوت معنی دار در کاهش بیشتر تعداد VEBs توسط Ranolazine در زمان ایسکمی تفاوتی در اثرات ضد آریتمی این دارو در این زمان مشاهده نشد.

۲) اثرات برروی آریتمی های قلبی درطی۳۰ دقیقه رپرفیوژن:

نتایج مربوط به اثرات Etomoxir و Ranolazine برروی آریتمی های قلبی در طی رپرفیوژن و مقایسه عملکرد آن ها در جدول ۲ نشان داده شده است. مشابه فاز ایسکمی و در مقایسه با کنترل، پرفیوژن کربس حاوی Ranolazine موجب کاهش یافتن قابل توجهی در تعداد VEBs و VT گردید (به ترتیب $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$). در حضور Ranolazine، مدت زمان سپری شده در VT و VF برگشت پذیر به ترتیب از ۶۹±۲۱۸ ثانیه و ۵±۲۶ ثانیه در گروه کنترل به صفر ثانیه ($p<۰/۰۰۱$ برای هر دو مورد) و بروز VF کل از ۶۳٪ به صفرکاهش یافت ($p<۰/۰۵$). Etomoxir نیز توانست تعداد VEBs، تعداد و بروز VT و زمان VF را بصورت معنی دار ولی با شدت کمتراز Ranolazine کاهش دهد. مقایسه آماری گروه های تست تفاوتی در اثرات ضد آریتمی آن ها در زمان رپرفیوژن نداشت.

جدول ۱. مقایسه اثرات مصرف Etomoxir (۱ میکرومولار) و Ranolazine (۲۰ میکرومولار) برروی آریتمی های ناشی از ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه ای در قلب ایزوله موش صحرائی. میزان وقوع (انسیدانس) آریتمی ها بر حسب درصد و سایر داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند. تعداد موش صحرائی در هر گروه : ۱۰ سر.

نوع آریتمی	تعداد Single	تعداد Salvos	تعداد VT	تعداد تام VEBs	زمان VT	زمان Rev VF	انسیدانس VT	انسیدانس Rev VF	انسیدانس Irrev VF	انسیدانس تام VF
گروه کنترل	۵۶±۲۷۷	۱۹±۱۱۱	۵۰±۲۸۰	۱۱۶±۶۶۷	۲۰±۵۸	۵±۶	۱۰۰	۱۸	صفر	۱۸
Ranolazine	***۱۲±۲۷	***۴±۶	صفر***	†**۱۶±۳۳	صفر***	صفر	صفر***	صفر	صفر	صفر
Etomoxir	۶۷±۲۵۱	۳۰±۱۰۴	۵۰±۱۴۶	۱۶۵±۵۰۱	۱۶±۳۹	۱±۱	*۵۰	۲۰	۲۰	۴۰

VT: تاکیکاردی بطنی، VEBs: تعداد کل ضربانات نابجای بطنی (شامل Single+Salvos+VT)، Rev VF: فیبریلاسیون بطنی برگشت پذیر،Irrev VF: فیبریلاسیون بطنی برگشت ناپذیر.

* معادل$p<0.05$، ** معادل $p<0.01$ و*** معادل $p<0.001$ در مقایسه با گروه کنترل. † معادل $p<0.05$ در مقایسه با گروه دریافت کننده Etomoxir.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.1.0]

جدول ۲. مقایسه اثرات مصرف Etomoxir (۱ میکرومولار) و Ranolazine (۲۰ میکرومولار) برروی آریتمی های ناشی از ۳۰ دقیقه رپرفیوژن متعاقب ایسکمی در قلب ایزوله موش صحرائی. میزان وقوع (انسیدانس) آریتمی ها بر حسب درصد و سایر داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند. تعداد موش صحرائی در هر گروه : ۱۰ سر.

نوع آریتمی	تعداد Single	تعداد Salvos	تعداد VT	تعداد تام VEBs	زمان VT	زمان Rev VF	انسیدانس VT	انسیدانس Rev VF	انسیدانس Irrev VF	انسیدانس تام VF
گروه کنترل	۲۵±۱۳۳	۲۰±۶۳	۲۹±۱۵۴	۷۳±۳۴۹	۵±۲۶	۶۹±۲۱۸	۱۰۰	۴۵	۱۸	۶۳
Ranolazine	۲۰±۵۸*	۱۳±۲۸*	صفر***	۳۸±۸۶**	صفر***	صفر***	صفر***	صفر	صفر	صفر*
Etomoxir	۲۱±۱۲۰	۱۰±۳۱	۷±۷*	۳۷±۱۵۸	۱±۱**	صفر***	۳۳**	صفر	۲۵	۲۵

VT : تاکیکاردی بطنی، VEBs: تعداد کل ضربانات نابجای بطنی (شامل Single+Salvos+VT)، Rev VF: فیبریلاسیون بطنی برگشت پذیر، Irrev VF: فیبریلاسیون بطنی برگشت ناپذیر

* معادل $p<0.05$، ** معادل $p<0.01$ و*** معادل $p<0.001$ در مقایسه با گروه کنترل.

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه به وضوح نشان داد که پرفیوژن محلول کربس حاوی۲۰ میکرومولار Ranolazine منجر به کاهش قابل توجه و کاملا" معنی داری در تعداد VEBs، بروز، تعداد و مدت زمان VT هم در زمان ایسکمی و هم در زمان رپرفیوژن می گردد. همچنین دارو موجب کاهش بروز و مدت زمان VF در زمان رپرفیوژن در مقایسه با گروه کنترل می شود. از طرف دیگر نتایج مطالعه ما حاکی از آن است که تعداد VEBs، تعداد و بروز VT و زمان VF برگشت پذیر در حضور ۱ میکرومولار Etomoxir به صورت معنی دار ولی با شدت نسبتا" کمتری از Ranolazine کاهش نشان می دهد. مقایسه آماری بین گروه های دریافت کننده Etomoxir و Ranolazine با یکدیگر، تفاوت معنی داری در اثرات ضد آریتمی آن ها نشان نداد. مطالعات اندکی در مورد اثرات Ranolazine بر روی آریتمی های قلبی صورت گرفته است. با وجود برخی تفاوت های متدولوژیک در مدت زمان ایسکمی و رپرفیوژن و دوزهای بکار رفته، نتایج حاصل از مطالعه حاضر با یافته های تحقیقات محدود قبلی در مورد اثرات Ranolazine بر روی آریتمی های قلبی مطابقت دارد. برخی از مطالعات اثرات محافظت قلبی Ranolazine را در شرایط هیپوکسی و ایسکمی کوتاه مدت خفیف تا متوسط نشان داده اند (۱۹). در یک مطالعه بر روی قلب ایزوله خرگوش، Ranolazine بروز آریتمی VF ناشی از شرایط هیپوکسی و اکسیژن رسانی مجدد را به صورت قابل توجهی کاهش داد (۲۰).

در مطالعه ای بر روی موشهای صحرائی در شرایط ۲۵ دقیقه ایسکمی ناحیه ای و ۲ ساعت رپرفیوژن، مصرف Ranolazine (۳۰ دقیقه قبل از ایسکمی با دوز بولوس ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه اینفیوژن وریدی دارو با دوز ۹/۶ میلی گرم بر کیلوگرم در ساعت) موجب کاهش معنی داری در انفارکت سایز گردید (۱۰). اما در مطالعه دیگری بر روی سگ های بیهوش در مدت زمان ۹۰ دقیقه ایسکمی و ۱۸ ساعت رپرفیوژن، دارو قادر به ایجاد اثر معنی دار در کاهش مقادیر آنزیم های شاخص در آسیب قلبی و انفارکت سایز نگردید (۲۱). مطالعه دیگری بر روی قلب ایزوله موش صحرائی پیشنهاد کرده است که Ranolazine در صورتی می تواند موجب محافظت و بهبود عملکرد قلب بدنبال I/R باشد که قبل از شروع ایسکمی (و نه بعد از آن) تجویز شده باشد (۱۹). با توجه به اینکه در مطالعه حاضر، دارو از ۱۰ دقیقه قبل از شروع ایسکمی تا انتهای رپرفیوژن تجویز گردیده است، عملکرد محافظتی ضد آریتمی آن قابل توجیه است. یافته های مطالعه بر روی بابون ها، اثرات محافظت قلبی Ranolazine بدنبال I/R را به صورت مهار آزادی آنزیم هائی مانند کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز از بافت میوکارد نشان داد (۲۲).

در مطالعات In vitro بر روی قلب خرگوش، اثرات مشابهی مانند جلوگیری از تغییرات در قدرت انقباضی و کاهش ATP قلبی، مهار آزادشدن کراتین کیناز از میوکارد، مهار افزایش غلظت بافتی یون کلسیم با تجویز Ranolazine مشاهده شده است (۲۳). این یافته ها نشانگر این هستند که Ranolazine در کاهش اثرات مضر

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.1.0]

رپرفیوژن متعاقب ایسکمی و اکسیژن رسانی مجدد بدنبال هیپوکسی موثر است (۱۹). تحقیقات دیگری نشانگر آن است که اثرات محافظتی ضد ایسکمی Ranolazine بدون بوجود آمدن تغییرات واضح در فاکتورهای همودینامیک قلب (نظیر تعداد ضربانات قلبی، فشار خون و قدرت انقباضی) ایجاد می شوند (۵و۹و۱۲و۲۴). لذا به نظر می رسد خواص فارماکولوژیک Ranolazine متفاوت از نیترات ها، بتابلوکرها و مهار کننده های کانالهای کلسیمی می باشد (۵و۹و۱۲و۱۹و۲۴). در سال ۲۰۰۶میلادی، مصرف Ranolazine در درمان آنژین پایدار مزمن مورد تایید اداره غذا و دارو آمریکا قرارگرفت (۱۳).

برخی از مطالعات دیگر ارزشمندی آن را در کنترل آنژین پایدار هم به صورت تک دارویی و هم در کنار سایر داروهای ضد آنژین نشان داده اند. تأخیر در شروع حملات ایسکمیک قلبی و سرکوب قطعه ST الکتروکاردیوگرام و ایجاد تحمل بیشتر در تست ورزش دربیماران مصرف کننده، از اثرات مثبت این دارو ذکر شده است (۸). هر چند مکانیسم اثر دقیق حفاظت قلبی Ranolazine به خوبی روشن نشده است ولی به نظر می رسد که دارو با مهار مسیر بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری سلول های قلبی از متابولیسم چربی ها و تولید انرژی از آن ها جلوگیری کرده و با فعال کردن آنزیم پیروات دهیدروژناز (PDH) و متعاقبا" تحریک متابولیسم گلوکز در میوسیت ها، ATP مورد نیاز برای عملکرد سلولی را از منابع گلوکز تامین می کند (۱۰-۱۴و۲۵). از طرف دیگر این کار از تجمع متابولیت های مضر متابولیسم واسطه قندها مانند لاکتات و ایجاد اسیدوز داخل سلولی هم جلوگیری کرده و همچنین در مقایسه با اسیدهای چرب، اکسیژن کمتری را جهت متابولیسم قند مصرف می کند (۲و۱۸). علاوه بر اینها، اخیرا" به اثرات Ranolazine در مهار انتخابی جریان یون های سدیم و متعاقبا" کاهش غلظت داخل سلولی کلسیم وابسته به سدیم در زمان I/R به عنوان یک مکانیسم اثراحتمالی جدید توجه شده است (۲۶). اثرات الکتروفیزیولوژیک این دارو بر روی سلول های قلبی ایزوله سگ نشان داد که دارو اثراتی مشابه مصرف مزمن آمیوداروون در مهار کانال های سدیم و کلسیم داشته و می تواند آثار ضد آریتمی به صورت سرکوب پس دپولاریزاسیون های زودرس (Early afterdepolarizations) نشان دهد (۲۷). در مجموع به نظر می رسد که در ایجاد اثرات ضد آریتمی مشاهده شده Ranolazine یک یا چند مکانیسم از مکانیسم های فوق دخیل باشند.

اثرات Etomoxir بر روی آسیب های قلبی از جمله آریتمی ها به صورت کامل درک نشده است و گزارشات بسیار معدودی در این مورد وجود دارد. در یک مطالعه، کاربرد مزمن دوزهای کم Etomoxir منجر به حفظ و بهبود عملکرد مکانیکی میوکارد قلب موش صحرائی متعاقب انفارکتوس میوکارد شد. نویسندگان مقاله فوق پیشنهاد کرده اند که این اثر احتمالا" مربوط به نقش Etomoxir در رشد قلب و همچنین تقویت قدرت انقباضی آن است (۲۸). در مطالعه دیگری، پرفیوژن Etomoxir به قلب نارسا و هیپرتروفیک موش صحرائی منجر به کاهش مصرف اکسیژن قلبی و بهبود اندکس های عملکرد بطن چپ شد (۲۹). از آنجائی که Etomoxir با مهار آنزیم CPT-I از ورود اسیدهای چرب به داخل میتوکندری جهت بتا اکسیداسیون ممانعت می کند (۳۰)، لذا در میان مکانیسم های مختلف پیشنهاد شده برای اثرات محافظتی آن در شرایط I/R، تولید ATP مورد نیاز سلول های قلبی با استفاده از سایر سوبستراها ازجمله افزایش متابولیسم گلوکز مهم تر به نظر می رسد (۹). اثر مذکور خود منجر به کاهش تولید اسید لاکتیک، کم شدن تجمع لاکتات و جلوگیری از آثار منفی آن ها در قلب ایسکمیک می شود (۱).

در مجموع یافته های حاصل از این مطالعه، وجود اثرات محافظتی Etomoxir و Ranolazine بر علیه آسیب های ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن را به صورت کاهش آریتمی های قلبی در قلب ایزوله موش صحرائی نشان داد بدون آن که تفاوت مهم و معنی داری در این اثرات با یکدیگر داشته باشند. با توجه به اطلاعات موجود، به نظر می رسد که Etomoxir و Ranolazine عمدتا" با مهار متابولیسم چربیها و افزایش غیرمستقیم اکسیداسیون گلوکز در زمان ایسکمی و رپرفیوژن موجب ایجاد اثرات حفاظتی و بهبود عملکرد قلب می شوند. انجام آزمایشات تکمیلی می تواند به شناسائی هرچه بهتر اثرات این داروها و مکانیسم های دخیل در اثرات محافظتی آن ها کمک نماید.

****

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.1.0]

References

1. Ford DA. Alterations in myocardial lipid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion. Prog Lipid Res 2002; 41(1): 6-26.

2. Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M, Suchorzewska J, Lysiak Szydlowska W. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. Cardiovasc Res 2001; 51(1): 21–29.

3. Calvani M, Reda E, Arrigoni Martelli E. Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions. Basic Res Cardiol 2000; 95(2): 75-83.

4. Suleiman MS, Halestrapb AP, Griffithsa EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection. Pharmacol Ther 2001; 89(1): 29- 46.

5. Morin D, Hauet T, Spedding M, Tillement JP. Mitochondria as target for antiischemic drugs. Adv Drug Deliv Rev 2001; 49(1-2): 151–74.

6. Yamada KA, Kanter EM, Newatia A. Long chain acylcarnitine induces Ca2+ efflux from the sarcoplasmic reticulum. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36(1): 14–21.

7. Lopaschuk GD, Spafford MA, Davies NJ, Wall SR. Glucose and palmitate oxidation in isolated working rat hearts reperfused after a period of transient global ischemia. Circ Res 1990; 66(2): 546-53.

8. Inglis S, Stewart S. Metabolic therapeutics in angina pectoris: history revisited with perhexiline. Eur J Cardiovasc Nurs 2006; 5(2): 175-84.

9. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. Eur Heart J 2004; 25(8): 634-41.

10. Zacharowski K, Blackburn B, Thiemermann C. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, reduces myocardial infarct size and cardiac troponin T release in the rat. Eur J Pharmacol 2001; 418(1-2): 105-10.

11. MacInnes A, Fairman DA, Binding P, et al. The anti-anginal agent trimetazidine does not exert its functional benefit via inhibition of mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2003; 93(3): e26-32.

12. Siddiqui MA, Keam SJ. Spotlight on ranolazine in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiovasc Drugs 2006; 6(9): 357-9.

13. Cairns JA. Ranolazine: augmenting the antianginal armamentarium. J Am Coll Cardiol 2006; 48(3): 576-8.

14. Sabbah HH, Stanley WC. Partial fatty acid oxidation inhibitors: a potentially new class of drugs for heart failure. Eur J Heart Fail 2002; 4(1): 3-6

15. Bristow M. Etomoxir: a new approach to treatment of chronic heart failure. Lancet 2000; 356(9242): 1621-2.

16. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning. Cardiovasc Res 2002; 55(3): 534-43.

17. De Jonge R, Out M, Maas JW, De Jong JW. Preconditioning of rat hearts by adenosine A1 or A3 receptor activation. Eur J Pharmacol 2002; 441(3): 165-72.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.1.0]

18. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, et al. The Lambeth conventions: guidelines for the study of arrhythmia in ischemia, infarction and reperfusion. Cardiovasc Res 1988; 22(7): 447-55.

19. Hara A, Matsumura H, Maruyama K, Hashizume H, Ushikubi F, Abiko Y. Ranolazine: an anti-ischemic drug with a novel mechanism of action. Cardiovasc Drug Rev 1999; 17(1): 58-74.

20. Gralinski MR, Chi L, Park JL, et al. Protective effects of ranolazine on ventricular fibrillation induced by activation of the ATP-dependent potassium channel in the rabbit heart. J Cardiovasc Pharmacol Ther 1996; 1(2): 141–8.

21. Black SC, Gralinski MR, McCormack JG, Driscoll EM, Lucchesi BR. Effect of ranolazine on infarct size in a canine model of regional myocardial ischemia/reperfusion. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24(6): 921-8.

22. Allely MC, Alps BJ. Prevention of myocardial enzyme release by ranolazine in a primate model of ischaemia with reperfusion. Br J Pharmacol 1990; 99(1): 5–6.

23. Gralinski MR, Black SC, Kilgore KS, Chou AY, McCormack JG, Lucchesi BR. Cardioprotective effects of ranolazine (RS-43285) in the isolated perfused rabbit heart. Cardiovasc Res 1994; 28(8): 1231–7.

24. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. Am J Cardiol 2005; 95(3): 311-6.

25. Essop MF, Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. Eur Heart J 2004; 25(20): 1765-8.

26. Hale SL, Kloner RA. Ranolazine, an inhibitor of the late sodium channel current, reduces postischemic myocardial dysfunction in the rabbit. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2006; 11(4): 249-55.

27. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt CA, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. Circulation 2004; 110(8): 904-10.

28. Gunther J, Wagner K, Theres H, et al. Myocardial contractility after infarction and carnitine palmitoyltransferase I inhibition in rats. Eur J Pharmacol 2000; 406(1): 123-6.

29. Turcani M, Rupp H. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart. Circulation 1997; 96(10): 3681-6.

30. Baetz D, Bernard M, Pinet C, et al. Different pathways for sodium entry in cardiac cells during ischemia and early reperfusion. Mol Cell Biochem 2003; 242(1-2): 115-20.

* آدرس نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی، تلفن: ۳۳۷۲۲۵۰-۰۴۱۱.
najafim@tbzmed.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1386.9.5.1.0]