مقاله اصیل پژوهشی

اثرات محافظتی رانیتیدین بر روی قلب در برابر آسیب ناشی از ایسکمی– جریان‌مجدّد در موش کوچک

محسن فؤادالدینی[1]، مهدی امیرآبادی‌زاده[2]، زهرا قیروانی[3]

چکیده

زمینه و هدف: بیماری‌های قلبی، یکی از حالات عمده ناخوشی و مرگ و میر در جامعه بشری است. پس از وقوع ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد، میزان هیستامین در بافت قلب افزایش می‌یابد که اثرات بدی را بر عملکرد قلب دارد. با توجه به وجود گیرنده‌های هیستامینی نوع ۲ در بافت قلب و نقش آنها در التهاب، در این تحقیق، اثر محافظتی رانیتیدین را بر فاکتورهای عملکردی بطن چپ و نیز وسعت ناحیه انفارکت بررسی کردیم.

روش تحقیق: در این مطالعه، ۳۲ سر موش سوری کوچک نر بالغ، در ۴ گروه ۸تایی قرار گرفتند و رانیتیدین را با دوز ۴۰۰mg/kg و در زمان معین، دریافت کردند. موش‌های گروه کنترل، فقط سالین دریافت کردند. گروه RE، رانیتیدین را در همان روز انجام آزمایش، گروه R_{14} به مدّت ۱۴ روز متوالی و گروه R_{28} به مدّت ۲۸ روز متوالی به‌روش داخل صفاقی دریافت کردند. قلب موش‌ها، پس از قرارگرفتن در سیستم ایزوله لانگندروف و بالن‌گذاری، تحت ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۶۰ دقیقه جریان مجدّد قرار گرفت. شاخص‌های عملکردی بطن چپ شامل: فشار انتهای دیاستولی (LVEDP)، فشار سیستولی (LVSP) داخل بطنی و جریان مایع کرونری (CF)، اندازه‌گیری و شاخص‌های فشار افزایش‌یافته داخل بطنی (LVDP)، ضربان و قدرت انقباضی (dp/dt+)، محاسبه شدند؛ سپس مقاطع بافت قلب، با تترازولیوم‌کلراید، رنگ‌آمیزی و از آنها عکس‌برداری شد و اندازه نسبی ناحیه انفارکت، اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که رانیتیدین توانسته است، شاخص (LVSP) را نسبت به گروه کنترل، در فاز جریان مجدّد بهبود بخشیده و همچنین اندازه ناحیه انفارکت را نسبت به گروه کنترل کاهش چشمگیر دهد که در مورد گروه R_{28}، این اثر محافظتی اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: رانیتیدین با دوز ۴۰۰mg/kg احتمالاً تا حدّی از طریق بهبود عملکرد، می‌تواند میوکاردیوم قلب را در برابر آسیب ناشی از ایسکمی– خون‌رسانی مجدّد به‌ویژه در شرایط مزمن، محافظت نماید.

واژه‌های کلیدی: رانیتیدین؛ ایسکمی؛ خون‌رسانی مجدّد؛ آنفارکتوس میوکارد؛ هیستامین

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۲؛ ۲۰ (۴): ۳۴۶-۳۵۶.

دریافت: ۱۳۹۱/۰۷/۱۲ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۹/۱۹

[1] نویسنده مسؤول، استادیار، مرکز تحقیقات آترواسکلروز و عروق کرونر، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.
آدرس: بیرجند– خیابان غفاری– دانشگاه علوم پزشکی بیرجند– دانشکده پرستاری و مامایی.
تلفن: ۰۵۶۱۴۴۴۳۰۴۱ پست الکترونیکی: foadmohsen@yahoo.com
[2] کارشناس ارشد آموزش و پرورش شهرستان بیرجند، بیرجند، ایران.
[3] مربی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

مقدمه

بیماری‌های قلب و عروق، یکی از علل عمده مرگ و میر در جامعه بشری است؛ چرا که مسئول بیش از ۵۰ درصد کلّ مرگ و میرها می‌باشند؛ در این میان، بیماری‌های ایسکمیک قلب، علّت اصلی ابتلا و مرگ و میر بوده و براساس گفته سازمان جهانی بهداشت، علت عمده جهانی مرگ تا سال ۲۰۲۰ می‌باشد؛ در این میان، بیماری کرونر قلب، علت اصلی مرگ و میر بوده که سالیانه ۳/۸ میلیون مرد و ۳/۴ میلیون زن از این بیماری فوت می‌کنند. بعد از یک انفارکتوس حادّ میوکارد، خون‌رسانی مجدّد فوری و موفّق میوکارد توسط داروهای ترومبولیتیکی یا انجام مداخله کرونری جلدی اولیه، مؤثّرترین استراتژی برای کاهش اندازه انفارکت میوکاردی و بهبود نتایج بالینی است؛ با این حال، فرایند بازگرداندن جریان خون به میوکارد ایسکمیک، می‌تواند موجب القای آسیب هم بشود. این پدیده که آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدّد میوکارد نامیده می‌شود، به شکل متناقضی، اثرات سودمند خون‌رسانی مجدّد میوکارد را کاهش می‌دهد (۱). بسیاری از مبتلایان به بیماری قلبی، ممکن است مشکلات دستگاه گوارش، به‌خصوص ترشح بیش از حد اسید هم داشته باشند که دو بیماری جدا از بوده اما افراد مبتلا مجبور هستند از داروهای ضدّ اسید استفاده کنند. داروهای ضدّ اسید، آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 هستند. سلول‌های میوکارد بطن، به‌صورت آندوژن، هیستامین را تولید می‌کنند (۲)؛ همچنین هیستامین پس از ایسکمی–خون‌رسانی مجدّد در میوکارد بطنی، از طریق ماستوسیت‌ها و بازوفیل‌های راه‌یافته به داخل بافت، تولید می‌شود (۳). هیستامین در قلب، از طریق نورون‌های هیستامینرژیک هم تولید می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که پس از ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد، میزان سلول‌های ماستوسیت در بافت آسیب‌دیده میوکاردیوم افزایش می‌یابند (۴). از چهار نوع گیرنده هیستامین در بدن، سه نوع آن؛ یعنی گیرنده‌های H_1، H_2 و H_3 در بافت قلب وجود دارند. در قلب، گیرنده‌های H_2 نسبت به سایرین بیشترند (۲). مطالعات نشان داده‌اند که فاموتیدین به‌عنوان بلوکر H_2، قادر به کاهش شیوع و زمان آریتمی‌های بطنی– بطنی طی ایسکمی حاد می‌شود (۵). ضمناً داروهای آنتاگونیست گیرنده H_2، قادرند با مهار فعالیت هیستامین در بافت قلب و همچنین ماستوسیت‌ها، عوارض ناشی از ایسکمی–خون‌رسانی مجدّد را کاهش دهند (۶)؛ این درحالی است که گزارشی از مدل ایسکمی–خون‌رسانی مجدّد در قلب ایزوله رات، حاکی از عدم توانایی سایمتیدین در اصلاح تغییرات فشارهای بطنی، ضربان قلب یا جریان کرونری بوده است (۷).

همچنین پس از وقوع ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد، میزان هیستامین در بافت قلب افزایش یافته که اثرات بدی را بر عملکرد قلب داشته و باعث بدترشدن وضعیت قلب می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده H_2، با مهار اثر هیستامین، می‌توانند میوکاردیوم قلب را از اثرات مخرّب هیستامین حفظ کرده و کارایی قلب را پس از ایسکمی–خون‌رسانی مجدّد، بهبود بخشند. از جدیدترین داروهای آنتاگونیست گیرنده H_2، رانیتیدین، دارای عوارض جانبی کمتری نسبت به سایر داروهای هم‌گروه خود می‌باشد و نیز مصرف زیادی در بیماری‌های گوارشی دارد (۸).

ما در این تحقیق، ضمن راه‌اندازی اولین بساط قلب ایزوله موش کوچک در کشور، اثر رانیتیدین را بر فاکتورهای عملکردی بطن چپ قلب، در زمان ایسکمی– خون‌رسانی مجدّد و همچنین اثر رانیتیدین را بر وسعت ناحیه انفارکت در شرایط in vitro بررسی کردیم.

روش تحقیق

این مطالعه تجربی، بر روی ۳۲ سر موش سوری نر نژاد Balb/C با میانگین وزنی ۵±۳۰ گرم انجام شد. موش‌ها، از مؤسسه انستیتو پاستور تهران تهیه و در مرکز طبّ تجربی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تکثیر و در شرایط استاندارد؛ یعنی، دسترسی آزادانه به آب و غذا و تحت دمای محیطی ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. موش‌ها در چهار

گروه (n-8) قرار گرفتند. گروه‌ها شامل: گروه RE، دریافت‌کننده فوری رانیتیدین؛ یعنی، یک ساعت قبل از اندازه‌گیری شاخص‌های بطنی که دارو را در همان روز انجام آزمایش دریافت کردند؛ گروه R_{14} که رانیتیدین را به‌مدّت ۱۴ روز متوالی و گروه R_{28} که رانیتیدین را به مدت ۲۸روز متوالی با دوز ۴۰۰mg/kg و به‌صورت داخل صفاقی (IP) دریافت کردند (LD50 رانیتیدین در رات بیش از ۱۰۰۰mg/kg است). گروه کنترل (CTRL) که به‌طور مشابه فقط سالین دریافت کردند (بر اساس تجربیات قبلی که در همین آزمایشگاه انجام شده، مشخص گردیده است که تفاوت دریافت سالین به مدت ۱۴ یا ۲۸ روز، قابل‌ملاحظه نمی‌باشد). موش‌ها پس از اتمام دوره مداخله، با کتامین ۵۰mg/kg بیهوش شده و به سرعت، قلب آنها از بدن خارج، آئورت آن با کانول شماره ۲۰ کانوله شده و به دستگاه لانگندورف متصل شد. مایع مغذی (بافر کرپس- هنسلیت)[1] با ترکیب mM ۱۱۸NaCl، mM ۴/۷KCl، mM ۱/۲$MgSO_4$، mM ۱/۲KH_2PO_4، ۲۵mM $NaHCO_3$، ۲/۴mM $CaCL_2$، ۱۱mM glucose اشباع‌شده با گاز کربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی‌اکسید کربن) و با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد از طریق کانول آئورتی وارد و قلب ضرباندار گردید. بالون (فشار ۱۰-۱۵ میلی‌متر جیوه) متصل به ترانسدیوسر فشار (AD Instruments, Australia, Power Lab)، از طریق شکافی در بالای دهلیز چپ، وارد بطن چپ شد. بعد از ۲۰ دقیقه، برای تثبیت عملکرد قلب، با بستن شیر ورودی، جریان مایع مغذی، قطع شده و بدین ترتیب ایسکمی سرتاسری، به‌مدت ۳۰ دقیقه ایجاد شد؛ سپس به مدت ۶۰ دقیقه، جریان مجدّد برقرار شد. در دقیقه پایانی فاز تثبیت و با فواصل زمانی مشخص (دقایق ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۴۰، ۳۰ و ۶۰) فاز خونرسانی مجدد، پارامترهای عملکردی بطن چپ شامل موارد زیر ثبت گردید: فشار انتهای دیاستولی (LVEDP)، فشار سیستولی (LVSP) و جریان مایع کرونری (CF) اندازه‌گیری و شاخص‌های فشار افزایش‌یافته داخل بطنی (LVDP) و قدرت انقباضی (dp/dt+) به‌صورت نرم‌افزاری محاسبه و با استفاده از شمارش قلّه منحنی‌های ثبت‌شده فشارهای سیستولی داخل بطن، تعداد ضربان‌های قلب در دقیقه(HR) ، محاسبه و ثبت شدند. حجم مایع خروجی قلب، در فواصل زمانی مذکور نیز جمع آوری و اندازه‌گیری شدند. در پایان، قلب از دستگاه جدا شده و در ماتریکس فولادی ویژه برای ثابت نگه‌داشتن شکل قلب، قرار گرفته و برش‌خورده تا مقاطعی به ضخامت یک میلی‌متر بدست آمده؛ سپس مقاطع، تحت رنگ‌آمیزی در تترازولیوم کلراید[2] یک درصد، به‌مدت ۱۷ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و اندازه انفارکت (مساحت ناحیه روشن)، در نرم افزار Image Tools محاسبه گردید.

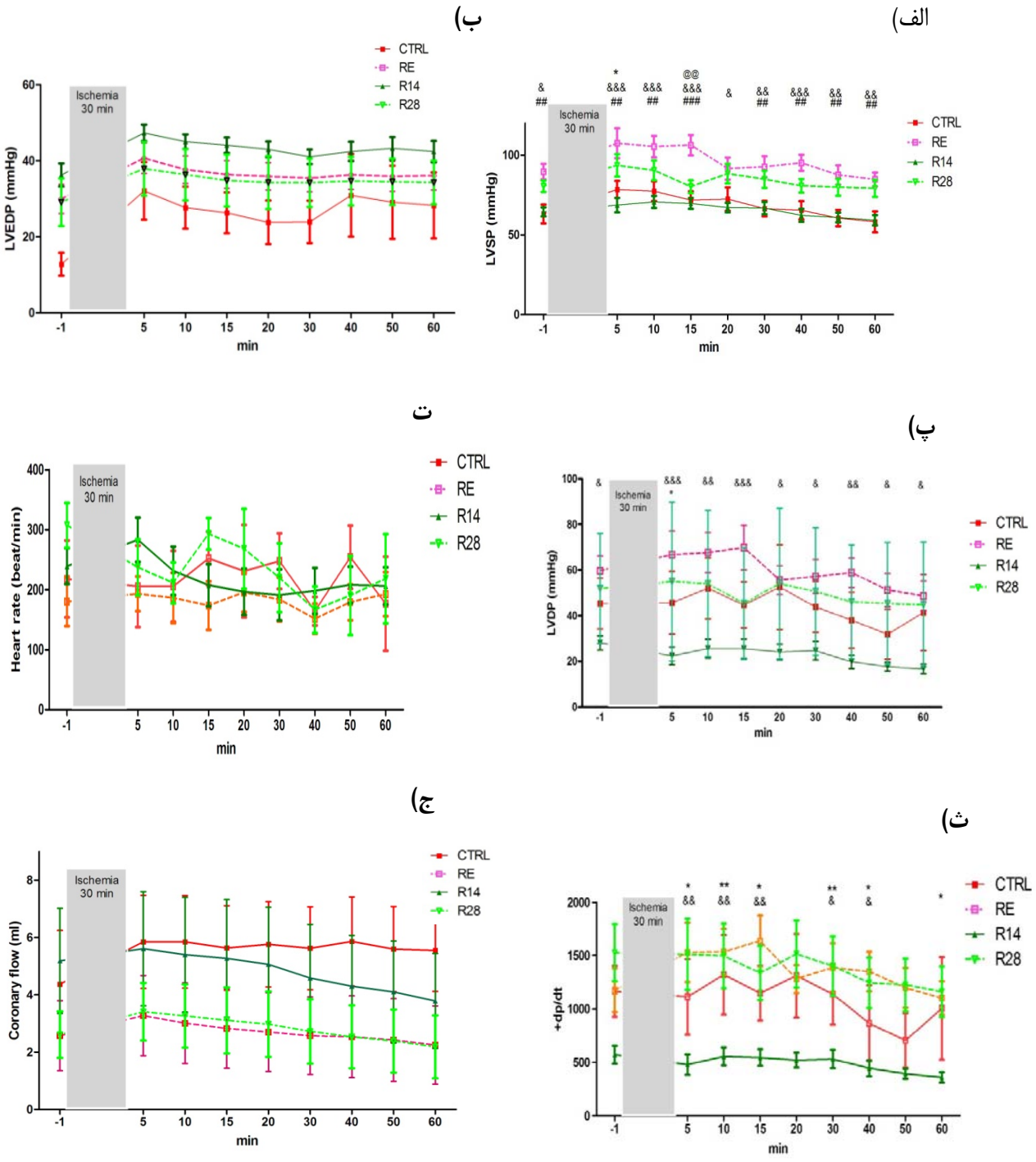
نتایج حاصل از شاخص‌های عملکردی بطن چپ، به‌صورت Mean±SEM ارائه گردید و با استفاده از آزمون آماری Two way ANOVA، اختلاف بین‌گروهی در زمان‌های مختلف مقایسه گردید. نتایج حاصل از اندازه ناحیه آنفارکت در برش‌های بافتی، به‌صورت Mean±SD ارائه و با استفاده از آزمون آماری One way ANOVA در نرم‌افزار آماری Graph pad prism مقایسه شد. در تمام موارد، $P\leq ۰/۰۵$ به عنوان مرز معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مطالعه نشان دادند که رانیتیدین توانست تا حدّی فشار سیستول را در حالت پایه، کمی افزایش دهد؛ همچنین مشاهده شد که طی فاز جریان مجدّد در گروه‌های RE و R_{28}، افزایش قابل ملاحظه در فشار سیستولی بطن صورت گرفته است ($P\leq ۰/۰۵$)؛ همچنین در دقیقه ۱۵ فاز جریان مجدّد، بین دو گروه RE و R_{28} نیز اختلاف، معنی‌دار بود. گروه R_{14}، تغییر آماری معنی‌داری را نسبت به گروه CTRL نشان نداد (نمودار۱- الف).

[1] *Buffer Krebs- Henslite*

[2] *2`,3`,5`- Triphenyl tetrazolium chloride*



نمودار ۱- مقایسه تغییرات شاخص‌های فشار سیستولی (LVSP)(الف)، فشار انتهای دیاستولی (LVEDP)(ب)، فشار افزایش‌یافته داخل بطنی (LVDP)(پ)، ضربان قلب (HR)(ت)، قدرت انقباضی بطن چپ (dp/dt+)(ث) و جریان مایع کرونری (CF)(ج) در انتهای فاز تثبیت و نیز در طی فاز جریان مجدد در گروه‌های مورد مطالعه. **: P≤۰/۰۱ مقایسه بین R14 و R28، *: P≤۰/۰۵ مقایسه بین R14 و R28، &: P≤۰/۰۵ مقایسه بین RE و R14، &&: P≤۰/۰۱ مقایسه بین RE و R14.

لازم به ذکر است که تغییرات فشار سیستول در داخل هر گروه در زمان‌های مختلف، تقریباً دارای یک نظم خاص می‌باشد. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود، در دقایق اولیه فاز جریان مجدّد، فشار سیستول، کمی نسبت به حالت پایه افزایش می‌یابد که به تدریج با گذشت زمان بیشتری از فاز جریان مجدّد، کاهش نسبی را نشان می‌دهد.

همان‌طور که در نمودار ۱- ب. مشاهده می‌شود، در مجموع تغییرات فشار پایان دیاستول در داخل هر گروه، مشاهده می‌شود که در دقایق ابتدایی فاز جریان مجدّد، افزایش نسبی LVEDP نسبت به حالت پایه اتفاق افتاده، اما به‌تدریج در دقایق بعدی کاهش نسبی را نشان می‌دهد. هیچ‌گونه تفاوت آماری معنی‌داری، بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت.

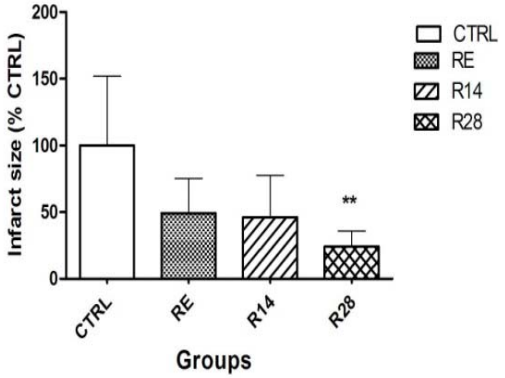
همان‌گونه که در نمودار ۱- پ می‌بینیم، اگر چه LVDP گروه RE در اکثر اوقات نسبت به گروه CTRL افزایش داشت، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در مجموع، LVDP در دقایق اولیه فاز سجریان مجدّد، کاهش داشته اما به‌تدریج بهبود یافته است که در دقایق پایانی مجدّداً افت می‌کند.

نتایج حاصل از آنالیزهای آماری، حاکی از عدم تفاوت قابل ملاحظه در HR بین گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد. همچنین در طی مراحل مختلف نیز تفاوت معنی‌داری در داخل گروه کنترل مشاهده نگردید. البته همان‌گونه که می‌بینیم، ضربان قلب در گروه‌های RE و R_{14}، دارای نظم بهتری می‌باشد.

اگر چه در اکثر اوقات، قدرت انقباضی بطن در گروه‌های RE و R_{28} نسبت به گروه CTRL افزایش نشان داده است، اما این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱-ث).

مقادیر به‌دست‌آمده، نماینده حجم مایع خروجی از قلب، در یک دقیقه منتهی به هر کدام از دقایق ثبت شاخص‌ها در فاز جریان مجدّد می‌باشد (نمودار ۱-ج). به‌طور کلی، جریان مایع خروجی در دقایق اولیه جریان‌مجدّد، ابتدا افزایش و به‌تدریج کاهش نسبی نشان داد. تقریباً در تمام گروه‌ها، کاهش در میزان CF نسبت به گروه کنترل دیده می‌شود که البته از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. اگر چه تفاوت‌های ظاهری بین نمودارهای گروه‌های مختلف دیده می‌شود، اما جالب است که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد.

همان‌گونه که در نمودار ۲ مشاهده می‌گردد، اگر چه تمام گروه‌های تجربی، سبب کاهش اندازه انفارکت شده‌اند، اما فقط در گروه R_{28} نسبت به گروه کنترل، اختلاف معنی‌دار بود ($P<۰/۰۱$).



نمودار ۲- مقایسه اندازه انفارکت در گروه‌های مورد مطالعه پس از اتمام فاز جریان مجدّد. **: $P<۰/۰۱$

بحث

در این مطالعه، بررسی اثرات رانیتیدین در شرایط مختلف بر روی قلب دچار ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۶۰ دقیقه خون‌رسانی مجدّد، صورت گرفت. نتایج نشان داد که رانیتیدین توانسته است تا حدّی فشار سیستول بطن چپ را هم در حالت پایه و هم در فاز جریان مجدّد افزایش دهد که این افزایش، در گروه‌های RE و R_{28} نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود.

بر اساس مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ میلادی، توسط Asanuma و همکاران، بر روی سگ نژاد بیگل صورت گرفت، اثر فاموتیدین- یکی دیگر از آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 (هم‌خانواده رانیتیدین)- بر شاخص‌های عملکردی بطن، مورد بررسی قرار گرفته و مشاهده شده است که فاموتیدین،

شاخصLVSP را در طی بروز نارسایی قلبی القاشده، کاهش می‌دهد که این کاهش، نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بوده است؛ همچنین اثر فاموتیدین بر این شاخص، در حالت پایه، تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت (۹). این نتایج قابل انتظار می‌باشد، زیرا هیستامین، اثر آینوتروپیک مثبت روی بطن دارد (۱۰، ۱۱) و قدرت ضربان قلب را با افزایش نفوذ Ca^{2+} به داخل میوسیت‌ها، افزایش می‌دهد (۱۱)؛ بنابراین داروهای آنتاگونیست H_2 مانند فاموتیدین، توانسته‌اند LVSPرا در طول زمان آسیب، نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار دهند. نکته‌ای که باید مورد توجه قرار گیرد این است که رانیتیدین، LVSP را در فاز جریان مجدّد نسبت به گروه کنترل افزایش داده که این افزایش معنی‌دار بوده است ($P\leq ۰/۰۵$)؛ بنابراین نتایج یافته‌های مطالعه حاضر، از این نظر تا حدودی با نتایج مطالعه Asanuma متفاوت است که در این‌باره باید این نکات مدّنظر قرار گیرند: ۱- مطالعه وی از نظر نوع مدل و نوع مطالعه (*in vivo*) با مطالعه حاضر که به‌صورت *in vitro* انجام گرفته، متفاوت است. ۲- در مطالعات نارسایی قلبی، با توجه به اینکه کاهش فعالیت قلب می‌تواند سودمند باشد و قلب را برای طول مدت بیشتری زنده نگه دارد، لذا کاهش قدرت انقباض قلب، جزء اهداف درمانی محسوب می‌شود؛ درحالی‌که در مطالعات ایسکمی کوتاه‌مدت، سعی بر این است تا با انواع اقدامات درمانی، عملکرد بافت ایسکمی‌شده در فاز خون‌رسانی مجدّد بهبود یابد؛ به‌عبارت دیگر، بهبود فشارهای سیستول و دیاستولی قلب، نمایانگر بهبود عملکرد قلب، به‌دنبال مواجهه با آسیب ناشی از ایسکمی- خون‌رسانی مجدّد می‌باشد که این موضوع، دقیقاً با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی دارد. همچنین در مطالعه Takahama، قلب به‌صورت پیوسته، تحت تحریکات الکتریکی بوده است (۳)؛ بنابراین پاسخ قلب به دارودرمانی، احتمالاً با پاسخ‌های ثبت‌شده در مدل لانگندروف که قلب، تحت هیچ‌گونه کنترل خارجی قرار ندارد، متفاوت می‌باشد.

نتایج یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج مطالعه‌ای که توسط Kang و همکارانش در سال ۱۹۸۷، بر روی مدل لانگندورف قلب خوکچه هندی صورت گرفت، مطابقت دارد (۱۸). در این مطالعه، اثر انواع آنتی‌هیستامین‌های H_1 و H_2، بر روی شاخص‌های عملکردی قلب بررسی شد که نشان داد، سایمتیدین (هم‌خانواده رانیتیدین)، شاخصLVSP بطن را نسبت به گروه کنترل افزایش داده که این افزایش معنی‌دار بوده است. اگر چه این مطالعه، در نوع مدل (خوکچه) و نوع آنتی‌هیستامین به‌کاررفته، با مطالعه ما متفاوت است، اما از این جهت که هر دو مطالعه، در محیط in vitro و با سیستم لانگندورف صورت گرفته است، به هم شباهت دارند و نتایج به‌دست‌آمده، از نظر شاخصLVSP با هم مطابقت دارد.

رانیتیدین توانسته است، شاخص عملکردیLVEDP را هم در حالت پایه و هم در فاز جریان مجدّد افزایش دهد، هر چند این تفاوت، در بین گروه‌ها نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود. در مطالعه‌ای که Asanuma و همکارانش بر روی سگ انجام دادند، مشاهده نمودند که فاموتیدین، شاخص LVEDP را اگرچه در طول زمان افزایش داده، اما در مقایسه با گروه کنترل، در هر مرحله زمانی کاهش معنی‌دار نشان داده است (۹). شاید بتوان گفت که رانیتیدین، اثر قابل ملاحظه‌ای روی کاهش فشار انتهای دیاستولی نداشته است؛ لذا شاید بتوان نتیجه گرفت که عمده آثار مفید رانیتیدین، بر روی عملکرد قلب از طریق بهبود قدرت انقباضی باشد که در نتایج قبلی بر آن تأکید شد.

از آنجایی که فشار سیستولی، در گروه‌های دریافت‌کننده رانیتیدین، افزایش داشته، اما فشار پایان دیاستولی، افزایش کمی داشته و یا بدون تغییر مانده است؛ لذا منطقی است که تفاوت این دو فشار که به‌عنوان فشار افزایش‌یافته بطنی (LVDP) نامیده می‌شود نیز افزایش یابد که این، با یافته‌های مطالعه حاضر، مطابقت و هم‌خوانی دارد.

نسبت dp/dt+ در گروه‌های RE و R_{28}، هم در حالت پایه و هم در حالت جریان مجدّد، نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داده است، اما در گروه R_{14}، در همه حالات این

نسبت، در مقابل گروه کنترل، کاهش داشته است؛ بنابراین رانیتیدین توانسته است این نسبت را هم در فاز پایه و هم در فاز جریان مجدّد افزایش دهد که این نتیجه با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه Takahama و همکارانش در مورد اثر فاموتیدین مطابقت دارد (۳). همچنین نتیجه به‌دست‌آمده از مطالعه Kang و همکاران در رابطه با اثرات سایمتیدین بر روی مدل ایزوله قلب خوکچه هندی با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد (۱۲).

نتایج حاصل از اثر رانیتیدین بر تعداد ضربان قلب در گروه‌های مورد مطالعه را می‌توان در دو جنبه بررسی کرد: الف) در گروه‌های R_{14} و R_{28}، (بجزRE) رانیتیدین توانسته است تعداد ضربان قلب را در هم در حالت پایه و هم در حالت جریان مجدّد، نسبت به گروه کنترل افزایش دهد، اگرچه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار نداشت؛ ب) رانیتیدین در گروه‌های RE و R_{14}، در مرحله جریان مجدّد، باعث ایجاد نظم بیشتری در تعداد ضربان قلب نسبت به سایر گروه‌ها شده است. در مطالعاتی که در مورد اثر آنتی‌هیستامین‌ها بر ضربان قلب در انسان صورت گرفته، مشخص شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده H_2، ضربان قلب را کاهش می‌دهند (۱۰، ۱۱)؛ زیرا هیستامین، اثر آینوتروپیک و کرونوتروپیک مثبت دارد و از طریق تسریع دپلاریزاسیون دیاستولی در گره سینوسی– دهلیزی، باعث افزایش تعداد ضربان قلب می‌شود؛ بنابراین کاهش ضربان قلب پس از مصرف آنتاگونیست‌های H_2، امری طبیعی است اما در همین رابطه، باید این نکته را در نظر داشته باشیم که این نتایج، در مدل انسانی به‌دست آمده و به‌صورت *In vivo* بوده و پاسخ قلب و عروق با هم، در مقابل آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 بررسی شده است؛ در صورتی‌که در مطالعه ما، مدل متفاوت است و نیز پاسخ قلب ایزوله در محیط *in vitro* در مقابل آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 (رانیتیدین) بررسی شده است. در مطالعه ما، رانیتیدین، تعداد ضربان قلب را هم در فاز پایه و هم در فاز جریان مجدّد نسبت به گروه کنترل افزایش داده است که این نتایج، با مطالعه‌ای که بر روی اثرات سایمیتدین بر روی مدل قلب ایزوله لانگندروف خوکچه هندی صورت گرفته است، مطابقت دارد. در مورد نتایج قسمت (ب) باید بگوییم که به‌طور کلی، عواملی که سبب کاهش و یا افزایش بیش از حدّ ضربان قلب شوند، هر دو می‌توانند منجر به آریتمی قلبی گردند و مضر باشند؛ لذا عوامل تثبیت‌کننده و نظم‌دهنده در ضربان قلب، دارای آثار مفید خواهند بود.

کاهش در میزان CF در تمام گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیده می‌شود که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. نکته‌ای که در این رابطه باید مدّ نظر قرار گیرد این است که جریان مایع کرونر (CF)، به‌منزله جریان خون کرونر نیست؛ چرا که در مدل قلب ایزوله، هر اندازه قلب بهتر کار کند، جریان مایع کرونری کمتری خواهد داشت؛ ضمن اینکه نشت مایع از اطراف کانول نیز کمتر بوده و نشانگر نمونه بهتر با عملکرد بهتر می‌باشد. همانگونه که یافته‌های ما نشان می‌دهد، CF به‌طور کلی در گروه‌های درمان‌شده، وضعیت بهتری را نشان می‌دهد که حکایت از آثار مفید دارو دارد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که وسعت ناحیه آنفارکت در گروه‌هایی که رانیتیدین دریافت کرده‌اند نسبت به گروه کنترل، کاهش نسبتاً زیادی دارد که این کاهش در گروه R_{28} نسبت به گروه کنترل، تفاوت معنی‌دار داشته است. بنابراین رانیتیدین توانسته است وسعت ناحیه آنفارکت را کاهش دهد. این نتیجه با نتایج مطالعات قبلی که Asanuma و همکارانش در مورد اثر فاموتیدین و سایمتیدین بر وسعت ناحیه آنفارکت انجام داده‌اند (۹) و همچنین با نتایج مطالعه‌ای که Takahama و همکارانش در مورد اثر فاموتیدین بر اندازه ناحیه آنفارکت انجام داده‌اند، مطابقت دارد. در این دو مطالعه، دیده شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 مثل: فاموتیدین و سایمتیدین، وسعت و اندازه ناحیه آنفارکت را کاهش می‌دهند.

در توجیه نتایج فوق می‌توان گفت که اثر تخریبی ناشی از ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد در بافت میوکاردیوم قلب،

شاید از طریق افزایش ترشح هیستامین بعد از ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد صورت می‌گیرد که این آثار تخریبی را به روش‌های زیر اعمال می‌کند:

۱- هیستامین، یون کلسیم داخل سلولی میوسیت‌ها را بیش از حد افزایش می‌دهد (۱۳، ۱۴) که این افزایش کلسیم داخل میوسیت‌ها، باعث کاهش حساسیت میوسیت‌ها شده و همچنین باعث افزایش فعالیت پروتئازهایی مثل کالاپین I می‌شود که نتیجه آن، افزایش پروتئولیز میوفیبریل‌ها می‌باشد (۱۵)؛ بنابراین مصرف آنتاگونیست‌های H_2، با مهار گیرنده‌های H_2، مانع افزایش بیش از حدّ کلسیم داخل میوسیت‌ها شده و از عمل تخریبی آن بر میوکاردیوم، تاحدّی جلوگیری می‌کند و وسعت ناحیه آنفارکت را کاهش می‌دهد.

۲- پس از ایسکمی، هیستامین در بافت میوکاردیوم افزایش می‌یابد که نتیجه آن، فعال‌شدن آنزیم آدنیلات‌سیکلاز و تولید cAMP می‌باشد که در اثر تجمع cAMP، مرگ و میر بافتی میوکاردیوم، به‌دلیل فعالیت شدید بطن پس از آنفارکتوس افزایش می‌یابد؛ بنابراین آنتاگونیست‌های گیرنده H_2، مانع فعال‌شدن هیستامین شده و سطح cAMP بافت بطن را پس از ایسکمی کاهش می‌دهند و به این طریق، وسعت ناحیه آنفارکت را کاهش می‌دهند.

۳- هیستامین، باعث آزادشدن و افزایش ترشح NO از آندوتلیال سرخرگ‌های قلبی و دیگر سرخرگ‌ها می‌شود (۱۶). بین میزان ترشح NO با دوز زیاد و آسیب میوکاردیوم، رابطه مستقیم وجود دارد (۹). NO، با دوز کم، دارای اثر حمایتی در مقابل آسیب‌های پس از ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد می‌باشد، اما برعکس با دوز زیاد، اثر تخریبی بر بافت میوکاردیوم دارد (۱۷). NO با دوز کم، آسیب‌های ناشی از ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد را از راه‌های زیر کاهش می‌دهد: ۱- بهبود عملکرد سلول‌های آندوتلیالی عروق؛ ۲- کاهش فعالیت نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها: دوز زیاد NO، جذب‌کننده نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها است که افزایش این دو عامل، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن را افزایش داده و به‌تبع آن، آسیب میوکاردیوم آفزایش می‌یابد؛ ۳- بهبود جریان خون کرونری؛ ۴- اثر مثبت روی سلول‌های میوسیت و افزایش بقای آنها از طریق بازکردن کانال‌های پتاسیمی. بنابراین آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 مثل: رانیتیدین، با مهار هیستامین به‌طور غیرمستقیم، باعث تبدیل دوز مضر NO به دوز مفید NO شده و باعث می‌شوند که NO، اثر حمایتی بر میوکاردیوم قلب داشته باشد (۹).

ایسکمی، باعث القای متابولیسم بی‌هوازی در میوکاردیوم می‌شود که نتیجه آن، تولید لاکتات است. افزایش لاکتات در خون‌رسانی مجدّد، باعث آسیب میوکاردیوم می‌شود (۱۸). افزایش لاکتات، بازیابی کار بطن آسیب‌دیده تا رسیدن به متابولیسم هوازی را به تأخیر می‌اندازد. بعد از ایسکمی، فعالیت آنزیم پیروات‌دهیدروژناز، تا حدّ ۴۰ درصد مهار می‌شود و تا ۳۰ دقیقه بعد از خون‌رسانی مجدّد ادامه می‌یابد. هر چه زمان تبدیل متابولیسم بی‌هوازی به متابولیسم هوازی کوتاه‌تر باشد، آسیب‌های ناشی از ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد کمتر خواهد شد (۱۹). هر چه فعالیت آنزیم پیروات‌دهیدروژناز بعد از ایسکمی بیشتر باشد، میوکاردیوم کمتر آسیب می‌بیند. بلوکه‌کننده‌های گیرنده H_2، باعث بهبود عملکرد متابولیسم بی‌هوازی از طریق کاهش لاکتات و افزایش کارایی آنزیم پیروات‌دهیدروژناز و کاهش مصرف اکسیژن می‌شوند (۹).

افزایش هیستامین و دیگر عامل‌های کموتاکسیک مثل: فعال‌کننده‌های پلاکت‌ها، لوکوترین و پروستاگلاندین، التهاب را ایجاد می‌کنند. پدیده التهاب، یکی از عوارض ناخوشایند بیمارانی است که دچار آنفارکتوس شده‌اند. یکی از راه‌های کنترل عوارض ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد، کنترل هیستامین و به تبع آن، کنترل التهاب ناشی از آن می‌باشد که آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 مثل رانیتیدین، با مهار آثار نامطلوب هیستامین به‌صورت غیر مستقیم، فرایند التهاب را کنترل و در کاهش عوارض ایسکمی و خون‌رسانی مجدّد، نقش مؤثّری دارد (۸).

با توجه به مطالب گفته‌شده، به نظر می‌رسد که جمع آثار

سیستمیک و موضعی آنتی‌هیستامین‌ها، می‌تواند قلب را در برابر پدیده‌های التهابی از جمله ایسکمی- خون‌رسانی مجدّد، محافظت نماید که آثار آن در بهبود شاخص‌های عملکردی و کاهش اندازه آنفارکت دیده شد. با در نظر گرفتن انواع شاخص‌های عملکردی و نیز شاخص آسیب بافتی آنفارکتوس، می‌توان گفت که آثار مفید رانیتیدین در مصرف درازمدت بیشتر است و می‌توان از آن برای انجام مطالعات بیشتر و اهداف درمانی در زمینه بیماری‌های ایسکمی قلب استفاده نمود.

نتیجه‌گیری

رانیتیدین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در موش کوچک، می‌تواند فشار سیستولی را افزایش دهد و نیز در شرایط مزمن، امکان افزایش مقاومت میوکارد را در برابر آسیب ناشی از پدیده ایسکمی-خون‌رسانی مجدّد کاهش دهد.

تقدیر و تشکر

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد بوده که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند انجام گرفته است.

منابع:

1- Foadoddini M, Esmailidehaj M, Mehrani H, Sadraei SH, Golmanesh L, Wahhabaghai H, et al. 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. 2011; 39(2): 233-40.

2- Matsuda N, Jesmin S, Takahashi Y, Hatta E, Kobayashi M, Matsuyama K, et al. Histamine H1 and H2 receptor gene and protein levels are differentially expressed in the hearts of rodents and humans. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 309(2): 786-95.

3- Takahama H, Asanuma H, Sanada S, Fujita M, Sasaki H, Wakeno M, et al. A histamine H2 receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of beta-adrenergic receptor blockade. Basic Res Cardiol. 2010; 105(6): 787-94.

4- Panizo A, Mindán FJ, Galindo MF, Cenarruzabeitia E, Hernández M, Díez J. Are mast cells involved in hypertensive heart disease? J Hypertens. 1995; 13(10): 1201-8.

5- He G, Hu J, Li T, Ma X, Meng J, Jia M, et al. Arrhythmogenic effect of sympathetic histamine in mouse hearts subjected to acute ischemia. Mol Med. 2012; 18: 1-9.

6- Hinrichsen H, Halabi A, Kirch W. Hemodynamic effects of different H2-receptor antagonists. Clin Pharmacol Ther. 1990; 48(3): 302-8.

7- Valen G, Kaszaki J, Szabo I, Nagy S, Vaage J. Histamine release and its effects in ischaemia-reperfusion injury of the isolated rat heart. Acta Physiol Scand. 1994; 150(4): 413-24.

8- Agati L. Microvascular integrity after reperfusion therapy. Am Heart J. 1999; 138(2 Pt 2): S76-8.

9- Asanuma H, Minamino T, Ogai A, Kim J, Asakura M, Komamura K, et al. Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. J Mol Cell Cardiol. 2006; 40(5): 666-74.

10- Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation. 1996; 94(11): 2807-16.

11- Hattori Y. Cardiac histamine receptors: their pharmacological consequences and signal transduction pathways. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1999; 21(2): 123-31.

12- Kang YH, Wei HM, Fisher H, Merrill GF. Histamine-induced changes in coronary circulation and myocardial oxygen consumption: influences of histamine receptor antagonists. FASEB J. 1987; 1(6): 483-9.

13- Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. Circulation. 2001; 104(25): 3158-67.

14- Ostadal B. The past, the present and the future of experimental research on myocardial ischemia and protection. Pharmacol Rep. 2009; 61(1): 3-12.

15- Gao WD, Atar D, Liu Y, Perez NG, Murphy AM, Marban E. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. Circ Res. 1997; 80(3): 393-9.

16- Kishi F, Nakaya Y, Ito S. Histamine H2-receptor-mediated nitric oxide release from porcine endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol. 1998; 32(2): 177-82.

17- Vinten-Johansen J, Thourani VH, Ronson RS, Jordan JE, Zhao ZQ, Nakamura M, et al. Broad-spectrum cardioprotection with adenosine. Ann Thorac Surg. 1999; 68(5): 1942-8.

18- Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, Mickle DA. Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2001; 71(6): 1925-30.

19- Merante F, Mickle DA, Weisel RD, Li RK, Tumiati LC, Rao V, et al. Myocardial aerobic metabolism is impaired in a cell culture model of cyanotic heart disease. Am J Physiol. 1998; 275(5 Pt 2): H1673-81.

Abstract *Original Article*

Cardioprotective effects of ranitidine against ischemia-reperfusion injury in mice

Mohsen Foadoddini [1], Mahdi Amir-Abadi Zadeh[2], Zahra Ghiravani[3]

Background and Aim: Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Increased histamine level in the cardiac tissue has deleterious effects after ischemia-reperfusion occurrence. Regarding the existence of histamine type 2 receptors in the heart and their decisive role in inflammation, in the present study the cardioprotective effects of ranitidine in the factors effective gainst LV functions and the extent of the infarcted area were studied.

Materials and Methods: Thirty-two male Balb/C mice were divided into 4 equal groups. The control group received saline; the others were administered 400 mg/kg ranitidine, ip. Group RE just on the test day; R14 and R28 groups for 14 and 28 consecutive days, respectively. Then, the hearts of the subjects were isolated and subjected to Langendorff-perfusion with induced global ischemia for 30 minutes followed by reperfusion of 60 minutes. Left ventricular systolic (LVSP), and end diastolic pressures (LVEDP), heart rate (HR) and coronary flow (CF) were measured, and left ventricular developed pressure (LVDP= LVSP-LVEDP) and contractility (+dp/dt) calculated. Myocardial infarct size was determined by triphenyltetrazolium chloride staining.

Results: Ranitidine can significantly increase LVSP; and decrease infarct size especially in R28 compared to the control group ($P<0.01$).

Conclusion: It was found that ranitidine of 400 mg/kg dose, esp. during chronic phase can be cardioprotective against ischemia-reperfusion damage through improvement of cardiac performance.

Key Words: Ranitidine; Ischemia; Reperfusion; Injury; Histamine

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014; 20 (4): 346-356.

Received: October 3, 2012 Accepted: December 10, 2013

[1] *Corresponding Author, Assistant professor, Atherosclerosis and coronary artery Research Center, Birjand University of Medical Science, Birjand, Iran foadmohsen@yahoo.com*
[2] *MSc in animal physiology, Birjand education office*
[3] *Instructor, Department of Physiology and Pharmacology, faculty of Medicine, Birjand University of Medical Science, Birjand, Iran.*