

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۲۹ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۶ صفحات ۷۷-۷۳

تاثیر آملودیپین بر غلظت بافتی اندوتلین در شریان آئورت خرگوش نر دریافت کننده رژیم آتروژن

فریبا میرزایی: کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مصطفی محمدی: دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: M.Mohammadin@yahoo.com

دکتر ناصر اصلان آبادی: استادیار قلب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر حسین بابایی: دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر محمد رضا بنیادی: مربی ایمونولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۷/۲۹، پذیرش: ۸۵/۱۲/۲۳

چکیده

زمینه و اهداف: عوامل متعددی در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروزیس دخیلند. از جمله این عوامل می توان به اندوتلین - ۱ اشاره کرد. از آنجا که در عروق آترواسکلروتیک تغییرات مشخص و بارز سلولی با اختلال در روند انتقال یونهای کلسیم همراه است برخی محققین احتمال داده اند که داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم می توانند در آهسته کردن روند آترواسکلروزیس موثر باشند.

روش بررسی: تعداد ۳۶ خرگوش سفید نر از نژاد نیوزیلند را به چهار گروه تقسیم نمودیم: گروه کنترل، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. پس از ۸ هفته پس از بیهوش کردن حیوانات نمونه های خونی وبافتی از آنها تهیه شد.

یافته ها: سطح کلسترول و تری گلیسیرید در گروه کلسترول و کلسترول با آملودیپین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان می دهد ($P < 0/001$). از نظر اندوتلین - ۱ پلاسما، نتایج حاکی از این است که بین گروههای آملودیپین، کلسترول، کلسترول با آملودیپین با گروه کنترل اختلاف معنی دار است ($P < 0/001$). از نظر اندوتلین بافتی در شریانهای آئورت گروههای کلسترول، کلسترول با آملودیپین با گروه کنترل اختلاف معنی داری دارند ($P < 0/001$). ولی گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان نمی دهد و نیز بین گروه کلسترول و کلسترول با آملودیپین، اختلاف معنی دار است ($P < 0/001$).

نتیجه گیری: رژیم پرکلسترول، موجب افزایش سطح اندوتلین پلاسما و بافت و آملودیپین موجب کاهش سطح کلسترول و تری گلیسیرید و علاوه بر آن در زمینه رژیم پرچرب بر سطح اندوتلین نیز موثر بوده و موجب کاهش سطح آن در پلاسما و بافت می شود.

کلید واژه ها: آترواسکلروزیس، آملودیپین، اندوتلین - ۱، خرگوش آترواسکلروتیک

مقدمه

بدنبال خواهد داشت. عوامل متعددی در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروزیس دخیلند. از جمله این عوامل می توان به اندوتلین - ۱ اشاره کرد (۲).

در سال ۱۹۸۵ Hickey و همکاران یک فاکتور منقبض کننده عروقی که از اندوتلیوم آزادی شد معرفی کرده، آن را اندوتلین نامیدند (۳-۴). اثرات فیزیولوژیک و بیولوژیک شناخته شده اندوتلین ۱ عبارتند از همئوستازیس سیستمیک و موضعی مانند

با وجود پیشرفتهای قابل توجه در علوم پزشکی هنوز آترواسکلروز یکی از علل اصلی بیماریهای قلبی عروقی محسوب می شود (۱). این بیماری یک فرایند عروقی پیشرونده با منشاء ساب اندوتلیال است که در اثر ریسک فاکتورهای مختلف از جمله رژیم پر چرب، شروع و به تدریج به صورت پلاکهای آترواسکلروزی تظاهر پیدا می کند که بر حسب وسعت و محل ضایعه عوارض متعددی از جمله انواع بیماریهای قلبی عروقی را

دریافت کننده داروی آملودیپین. گروه سوم: گروه دریافت کننده رژیم آتروژن. گروه چهارم: گروه دریافت کننده رژیم آتروژن به همراه داروی آملودیپین به مدت هشت هفته گروه اول و دوم از رژیم غذایی معمولی و گروه سوم و چهارم از رژیم غذایی پرکلسترول برخوردار بودند. کلسترول به میزان ۲٪ با غذای روزانه مخلوط می شد (۱۴). پودر کلسترول از شرکت Merck (آلمان) تهیه شده بود. در همین مدت، گروه دوم و چهارم، داروی آملودیپین (تهیه شده از شرکت آریا-ایران) به میزان ۵ mg/kg/day دریافت می کردند. دارو به صورت پودر خالص بوده و میزان لازم در آب حل شده، هر روز ساعت ۹:۳۰ صبح، به صورت گاوژ به حیوانات داده می شد. بعد از گذشت ۸ هفته برای تهیه نمونه های خونی و بافتی، حیوانات ابتدا با کتامین ۳۰ mg/kg و تیوپنتال ۲۰ mg/kg، تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند، بلافاصله نمونه های خونی جهت تهیه پلازما (غلظت اندوتلین پلازما) و سرم (جهت تعیین سطح کلسترول و تری گلیسرید) از ورید اجوف تهیه شد. سپس بادوز بالای پتوباریتال کشته شده و نمونه های بافتی از شریان آئورت به منظور گیری اندوتلین بافتی تهیه شد: برای اندازه گیری میزان اندوتلین بافتی، بعد از جدا کردن شریان آئورت و جدا کردن بافت چربی نمونه ها وزن گردید. سپس با مقدار مشخص محلول هموزنیزه (۲۰ mmol/l - اسید کلریدریک - 1 mol/l اسید استیک) مخلوط شده، توسط دستگاه هموزنایزر (HOMO 4/R MIT)، هموزنیزه شدند. سپس محلول هموزنیزه به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در دمای ۴ درجه سانتی گراد، سانتریفوژ گردید. سوپرناتانت شفاف برداشته شده و در دمای ۸۰- درجه منجمد گردید. سپس به مدت ۴۸ ساعت توسط دستگاه لیوفیلیزاتور (Christ Alpha 1-4) لیوفیلیز شد و با استفاده از کیت اختصاصی اندوتلین - (Titer Zyme® EIA kit No: 03080625) و طبق روش کار مندرج در آن، غلظت اندوتلین - ۱ اندازه گیری شد. جهت مقایسه بیش از سه گروه با یکدیگر و تشخیص معنی دار بودن تفاوت بین گروههای مورد آزمایش با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه^۳ و برای مقایسه داخل گروهی از مقایسه چند گانه پست هاک استفاده شد. برای رسم نمودارها و آنالیز آماری از برنامه های Excel و SPSS استفاده شد. مقادیر $P < 0/01$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

بعد از اندازه گیری سطح کلسترول در چهار گروه مورد آزمایش و مقایسه نتایج حاصله از آنالیز آماری مشخص شد که بین گروهها از نظر سطح کلسترول سرم، اختلاف معنی داری وجود دارد ($P < 0/001$). در مقایسه داخل گروهی نتایج نشان داد که گروه کلسترول و گروه کلسترول + آملودیپین نسبت به گروه کنترل، از نظر میزان کلسترول افزایش معنی داری را نشان می دهد. ولی گروه آملودیپین در مقایسه با گروه کنترل، از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند. هرچند از نظر عددی میزان کلسترول در گروه

تنظیم جریان، حجم، فشار، ویسکوزیته خون. هموستازیس حجم کلیوی نظیر تنظیم جریان خون کلیه، ترشح آب والکترولیت و ترکیب ادرار. هموستازیس قلبی عروقی مانند تنظیم برون ده قلبی، جریان خون کرونری، خاصیت اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت (۵). بهبودی زخم در بافتهای آسیب دیده و ملتهب، القاء پدیده شیموتاکسیک و پرولیفراسیون فیروپلاست ها و افزایش تولید کلاژن (۶). همچنین اثرات فیزیولوژیک دیگر آن عبارتند از موثر در حرکات دستگاه گوارش، القای آزادی ترکیباتی نظیر کاتاکول آمین ها، پروستاگلینها، ماده شل کننده حاصل از اندوتلیوم^۱، و از وپرسین، آلدوسترون، تشکیل رادیکالهای آزاد اکسیژن و مهار رنین (۷). اثرات میتوزیک بر روی سلولهای صاف عضلانی عروق (۸) و تحریک هیپرتروفی و هیپرپلازی و پرولیفراسیون آنها (۹-۱۰) و غیره. لازم به ذکر است که برخی از این اعمال وابسته به کلسیم می باشد. در اواخر قرن ۱۹ دریافتند که ورود کلسیم لازم از انقباض عضله است. از این رو برای جلوگیری از انقباض عضله بدنال داروهایی بودند که روند ورود کلسیم به داخل سلول را مسدود کند. از این جمله داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم یا CCBs^۲ بودند. این داروها در سه گروه طبقه بندی شدند. ۱- دی هیدروپیریدینی ها مانند آملودیپین و نیفدپین ۲- فیل آلکیل آمین ها مانند بیرییدیل و وراپامیل ۳- بنزوتیازین ها مانند دیتیازم (۱۱). آملودیپین داروی مصرفی در این مطالعه از خانواده دی هیدروپیریدینی ها می باشد. ساختمان آملودیپین موجب افزایش عمر دارو در بدن و در نتیجه مصرف تک دوز آن در روز می باشد (۱۲). امروزه ثابت شده است که فرایند آترواسکلروزیس یک فرایند التهابی است و موجب تجمع سلولهای تک هسته ای، مهاجرت و پرولیفراسیون سلولهای عضلانی صاف و تشکیل بافت فیبروز می شود که سرانجام پلاک های اولیه آترواسکلروزیس را بوجود می آورد و چون تعدادی از این فرایندهای التهابی و سلولی در اثر اختلال در هموستازیس کلسیم ایجاد می شوند، از این رو نقش احتمالی بلوکه کننده های کانال کلسیم بعنوان مواد آنتی اسکروتیک مورد توجه قرار گرفته است (۱۳). با توجه به اینکه برخی اعمال اندوتلین وابسته به کلسیم است و در جریان آترواسکلروزیس نیز میزان اندوتلین افزایش می یابد، از این رو در این مطالعه بر آن شدیم تا با بررسی اثر یک داروی بلوکه کننده کانال کلسیم در فرایند آترواسکلروزیس به نام آملودیپین که در ایران و سایر کشور های جهان در درمان بیماریهای قلب و عروق مصرف زیادی دارد، به نقش این دارو و نیز نقش احتمالی اندوتلین در این فرایند پی برده و راهکارهای مناسبی جهت پیشگیری یا درمان آترواسکلروزیس ارائه دهیم.

مواد و روش ها

تعداد ۳۶ خرگوش سفید نژاد نیوزیلند، با وزن $2/200 \pm 0/79$ کیلوگرم، به صورت تصادفی انتخاب و در چهار گروه ۹ تایی تقسیم شدند: گروه اول: گروه کنترل. گروه دوم: گروه

1. Endothelium-Derived Relaxing Factor
2. Calcium Channel Blockers, CCBs
3. One Way ANOVA

نمود. هر چند از نظر عددی میزان آن در گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل، کاهش یافته بود. بین گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین نیز اختلاف معنی دار بود ($P < 0/001$) و میزان آن در گروه کلسترول+آملودیپین کاهش یافته بود. نتایج در این قسمت حاکی از آن است که میزان اندوتلین در بافت آئورت در اثر رژیم پر کلسترول افزایش و در صورت مصرف آملودیپین توام با رژیم پر کلسترول، میزان اندوتلین نسبت به گروه کلسترول کاهش یافته ولی به میزان گروه کنترل نمی رسد و در صورت رژیم نرمال، آملودیپین تأثیری بر میزان اندوتلین نخواهد داشت، (جدول ۱).

بحث

امروزه کاملاً به اثبات رسیده که هیپرکلسترولمی یکی از مهمترین ریسک فاکتورهای آترواسکلروزیس می باشد (۱۵). افزایش کلسترول موجب افزایش آن در غشای پلاسمایی و آسیب غشا شده و به عنوان محرک آتروژنیک موجب افزایش تولید فاکتور رشد و در نتیجه پرولیفراسیون می شود (۱۶). نشان داده است که هیپرکلسترولمی تجربی، میزان اندوتلین پلاسمار افزایش می دهد (۱۷). بنابراین موثرترین دارو برای درمان آترواسکلروزیس دارویی خواهد بود که هم بر چربی و هم بر آندوتلین موثر باشد. از جمله این داروها CCBS می باشند که در میان آنها مآملودیپین را در مطالعه خود به کار بردیم که عملکرد مثبتی از آن مشاهده گردید. در یک بررسی بروی اثر آملودیپین بر کلسترول و پراکسیداسیون لیپید در مدل خرگوشهای تغذیه شده با رژیم آتروژن، نشان داده شده است که آملودیپین موجب کاهش تجمع کلسترول و پراکسیداسیون لیپید در خون و آئورت می شود (۱۸). در مطالعه ای که اخیراً انجام شده است سه گروه رت انتخاب شده اند. یک گروه به عنوان کنترل، گروه دوم دریافت کننده آملودیپین و گروه سوم دریافت کننده آترواستاتین (داروی پایین آورنده چربی خون). نتایج این تحقیق نشان داد که آملودیپین اثری بر سطح کلسترول ندارد و سطح تری گلیسیرید در سه گروه فوق اختلاف معنی داری نداشت (۱۹). در بررسی دیگر استفاده از CCBS و مداخله با ورود کلسیم در مدل حیوانی تغذیه شده با رژیم پر کلسترول موجب کند شدن روند آترواسکلروزیس شد ولی اثرات هیپولیپیدمیک مشاهده نشد (۱۴).

آملودیپین کاهش یافته بود. با مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین، مشخص شد که از نظر سطح کلسترول، بین این و گروه اختلاف معنی داری وجود دارد ($P < 0/001$) و سطح آن در گروه کلسترول+آملودیپین، کاهش معنی داری یافته است. بین گروه آملودیپین و گروه کلسترول+آملودیپین نیز اختلاف معنی دار بود ($P < 0/001$). مقایسه بین گروهی نشان داد که از نظر میزان تری گلیسیرید خون، بین گروهها اختلاف معنی داری وجود دارد ($P < 0/001$). در مقایسه داخل گروهی، نتایج حاکی از این بود که گروه کلسترول و گروه کلسترول+آملودیپین از نظر تری گلیسیرید، نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری دارند و بین دو گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین نیز اختلاف معنی دار است ($P < 0/001$) همچنین گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین نسبت به گروه آملودیپین افزایش معنی داری داشتند ($P < 0/001$) با مقایسه دو گروه کنترل و آملودیپین، مشخص شد که بر خلاف کلسترول، از نظر تری گلیسیرید بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت ($P < 0/001$) و میزان آن در گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود. بنابر این نتایج نشان داد که آملودیپین در کاهش سطح کلسترول و تری گلیسیرید موثر بوده است ولی تأثیر آن بر کاهش تری گلیسیرید بیشتر بوده است. نتایج حاصله از اندازه گیری سطح اندوتلین پلاسمانشان داد که بین گروهها اختلاف معنی داری وجود داشت ($P < 0/001$). مقایسه نشان داد که گروه کنترل و گروه آملودیپین نسبت به هم اختلاف معنی داری داشتند ($P < 0/001$). و بین گروه کنترل و کلسترول نیز اختلاف معنی دار بود ($P < 0/001$). ولی بین گروه کنترل و گروه کلسترول+آملودیپین اختلاف معنی داری وجود نداشت، هر چند از نظر عددی میزان اندوتلین در گروه کلسترول+آملودیپین نسبت به گروه کنترل بالا بود. بر خلاف این حالت، با مقایسه دو گروه آملودیپین و کلسترول+آملودیپین، مشاهده شد که اختلاف معنی دار بود ($P < 0/001$). با مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین، مشخص شد که بین این دو گروه نیز اختلاف معنی داری وجود داشت ($P < 0/001$). مقایسه بین گروهی نشان داد که اختلاف معنی داری در سطح اندوتلین در بافت آئورت وجود داشت ($P < 0/001$). مقایسه نشان داد که بین گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین نسبت به گروه کنترل و نیز نسبت به گروه آملودیپین اختلاف معنی داری وجود داشت ($P < 0/001$) ولی بین گروه آملودیپین و کنترل اختلاف معنی دار

جدول ۱: مقدار کلسترول و تری گلیسیرید سرم و اندوتلین پلاسمای بافت در چهار گروه.

نام گروه	اندوتلین بافتی $\mu\text{g}/100\text{mg Tissue}$	اندوتلین پلاسمای pg/ml	تری گلیسیرید mg/dl	کلسترول mg/dl
کنترل	$0/02 \pm 0/003$	$0/56 \pm 0/01$	$95/5 \pm 1/7$	$49/1 \pm 0/6$
آملودیپین	صفر	$0/39 \pm 0/01$	$81 \pm 0/5$	$40/3 \pm 0/8$
کلسترول	$1/15 \pm 0/02$	$0/8 \pm 0/04$	$44/6 \pm 2/5$	$86/3 \pm 0/6$
کلسترول+آملودیپین	$0/95 \pm 0/02$	$0/6 \pm 0/01$	$138/6 \pm 1/8$	$524/5 \pm 5/8$

مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده اند.

داده است آملودیپین موجب افزایش فعالیت SOD و کاهش فعالیت کاتالاز در خون و بافت آئورت شده و به این ترتیب احتمالاً در پیشگیری از آترواسکلروزیس نقش ایفا می کند (۱۷). محققین در یک مطالعه ثابت کرده اند که مهاجرت و پرولیفراسیون سلولهای عضله صاف توسط CCBS در غلظتهای بسیار پایین در حد پیکو مولارمهار می شود (۱۶) و در بررسی دیگری نیز اثبات شده است آملودیپین قادر است ستر کلژن در سلولهای عضله صاف در عروق انسان را مهار کند (۲۷). از آنجا که در بررسی ما آملودیپین، علاوه بر کاهش آندوتلین ۱ اندازه و تعداد سلولهای کف آلود در گروه هیپرکلسترول را کاهش داده بود. بنابراین با مقایسه نتایج خود با نتایج سایر محققین احتمال می دهیم که آندوتلین بیشتر از طریق اعمال وابسته به کلسیم در فرایند آترواسکلروزیس دخالت کرده و موجب بروز آن می گردد.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر آملودیپین بر سطح کلسترول و تری گلیسیرید سرم موثر بود و موجب کاهش معنی دار کلسترول در زمینه رژیم پر چرب شد. زیرا در مقایسه گروه کنترل و آملودیپین از نظر آماری تغییر معنی داری در سطح کلسترول مشاهده نشد ولی در مورد تری گلیسیرید چه در حالت رژیم نرمال و چه در زمینه رژیم پرچرب، آملودیپین میزان آنرا در سرم به صورت معنی داری کاهش داد. در رابطه با تاثیر آملودیپین بر آندوتلین پلاسما، بدون توجه به نوع رژیم نرمال یا پرکلسترول سطح پلاسمایی آندوتلین کاهش یافت. در رابطه با تاثیر آملودیپین بر آندوتلین بافتی فقط در شرایط رژیم پرکلسترول، سطح آندوتلین کاهش یافت و در شرایط رژیم نرمال، آملودیپین تاثیری بر آندوتلین بافتی نداشت. بنابراین در شرایط هیپرکلسترولمی، آملودیپین می تواند با بلوکه کردن کانالهای کلسیم و کاهش آندوتلین بافتی و پلاسما و اثرات ناشی از آن از جمله، پدیده شیموتاکسیک، اثرات میتوزنیک بر سلولهای عضله صاف و پرولیفراسیون و مهاجرت آنها، افزایش نفوذ پذیری عروقی و غیره از پیشرفت ضایعات آترواسکلروتیک جلوگیری نماید و اثرات مفیدی اعمال نماید.

در صورتی که مطالعه ما نتیجه عکس این حالت را نشان داد، چرا که در بررسی ما آملودیپین، میزان کلسترول و تری گلیسیرید را کاهش داد که البته کاهش میزان تری گلیسیرید بیشتر از کلسترول بود. این کاهش در مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین معنی دار بود ($P < 0.001$). مقایسه نتایج این بررسی و مطالعه ما، این احتمال را مطرح می کند که آملودیپین وقتی می تواند بیشترین اثر را داشته باشد که با شرایطی نظیر رژیم پر کلسترول همراه باشد. جزییات مکانیسمی که طی آن آندوتلین ۱ پاسخ داخل سلولی را القاء می کند ناشناخته است (۲۰ و ۲۱). در یک بررسی، با افزودن آندوتلین ۱ به محیط کشت سلولهای عضلانی صاف عروق از جمله آئورت، مشاهده شد که میزان یون کلسیم، در غیاب کلسیم خارج سلولی، افزایش یافته است. بنابراین نتیجه گرفتند آندوتلین ۱ موجب افزایش سطح کلسیم می شود (۲۲). سایر بررسی های سلولی مشابه نیز پیشنهاد دادند که افزایش سطح آندوتلین موجب افزایش جریان کلسیم به داخل سلول و افزایش آزادی کلسیم از ذخایر داخل سلولی مانند رتیکولوم سارکو پلاسمیک و میتوکندری به مدت ۳۰-۶۰ دقیقه میشود (۲۳). با توجه به این که برخی از فرایندهای التهابی و سلولی، مانند ورود ماکروفاژها، اکسیداسیون لیپیدها و پرولیفراسیون سلولهای عضله صاف (۲۴)، با اختلال در هموستاز کلسیم و تغییر در نفوذ پذیری غشایی کلسیم توسط کلسترول در ارتباطند، نقش احتمالی CCBS به عنوان مواد آنتی اسکلوئوتیک مورد توجه قرار گرفته است (۱۳). شریانهای دارای پلاکهای آترواسکلروزیس نسبت به مواد منقبض کننده عروق، حساسیت بیشتری دارند و انقباض غیرطبیعی این گونه عروق می تواند منجر به پارگی پلاک و ترومبوز گردد. بنابراین CCBS مثل آملودیپین می تواند با کاهش اسپاسم عروقی، نقش مهمی در کاهش وقوع ایسکمی داشته باشند (۲۵). نشان داده است که میزان در ضایعات کرونری بالاست. البته این مطالعه احتمال داده است که این امر می تواند در جهت تثبیت دیواره رگ بعد از پارگی پلاک، مفید باشد ولی از طرفی نیز ممکن است با ایجاد وازواسپاسم و پیشرفت فرایند آترواسکلروزیس مضر باشد (۲۶). مطالعات ذکر شده تا این قسمت اثر درمان با CCBS در کاهش میزان ضایعات آترواسکلروزیس را نشان دادند ولی برخی مطالعات انجام شده این داروها را بی اثر یا حتی تشدید کننده آترواسکلروزیس معرفی کرده اند (۲۴). در راستای این که آملودیپین با چه مکانیسم های احتمالی در کاهش روند آترواسکلروزیس نقش دارد چند مطالعه صورت گرفته است. در یک مطالعه تاثیر آملودیپین بر سیتوکینهای التهابی و تولید رادیکالهای آزاد در سلولهای صاف عروق موش مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این بررسی این احتمال را مطرح می کند که آملودیپین می تواند با تضعیف عملکرد سیتوکینهای پیش التهابی و اثر بر تولید رادیکالهای آزاد طی فرایند التهاب، اثر مفیدی در عروق داشته باشد. (۲۷). در تحقیق دیگری اثر آملودیپین بر آنتی اکسیدانهای سلولی و ارتباط آن با آترواسکلروزیس بررسی شده و نتایج نشان

References

- Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; **302**, 801-9.
- Jailal I, Devaraj S, Kaul N. Molecular mechanisms of protective effects of vitamin E in atherosclerosis: the effect of alpha-tocopherol on monocyte proatherogenic activity. *J. Nutr* 2001; **131**(2), 389-394.
- Yanagisawa M. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1998; **332**, 411-415.
- Masaki T. Historical review: Endothelin. *TERND in oharmacol Sci* 2004; **25**(4), 119-224.
- Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria. *Am. J. Physiol* 2001; **255**(24), H970-H973.
- Peacock AJ, Dawes KE, Shock A, Gray AJ, Reeves JT, Laurent GJ. (Endothelin -1 and endothelin-3 induce chemotaxis and replication of pulmonary artery fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; **7** (5), 492-499.
- Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, Tsujino M, Koike A, et al. Endothelin-I is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1993; **92**(1), 398-403.
- Fujitani Y, Ninomiya H, Okada T, Urade Y, Masaki T. Suppression of endothelin-I-induced mitogenic responses of human aortic smooth muscle cells by interleukin-I beta. *J Clin Invest* 1995; **95**(6), 2474-82.
- Resink TJ, Hahn AW, Scott-Burclen T, Powell J, Weber E, Buhler FR. Inducible endothelin mRNA expression and peptide secretion in cultured human vascular smooth muscle cells. *Biophys Res Commun*, 1998; **168** (3), 1303-1310.
- Albert GF, Peifley KA, Johns A, Kleha JF, Winkles JA. Constitutive endothelin -1 overexpression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop. *J Biol Chem*, 1998; **269**(13), 10112-10118.
- کاتزونگ، برترام جی: فارماکولوژی پایه وبالینی. ترجمه علیرضا فتح الهی. انتشارات ارجمند، تهران، ۲۷۵-۲۶۷-۱۳۸۲.
- Yakubu MA, Leffler CW. L-type voltage-dependent Ca²⁺ channels in cerebral microvascular endothelial cells and ET-1 biosynthesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002; **283**(6): 687-95
- Henry PD. Atherosclerosis, calcium and calcium antagonists. *Circulation*, 1995, **72**, 456-459.
- Akira K, Amano M, Okajima F, Hashimoto T, Oikawa S. (2006). Inhibitory effects of amlodipine and fluvastatin on the deposition of advanced glycation end products in aortic wall of cholesterol and fructose-fed rabbits. *Biol Pharm Bull*, 2006; **29**(1), 75-81.
- McMurray HF, Chahwala SB. Amlodipine exerts a potent anti-migrational effect on aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; **20**, 54-56.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Statton IM, Manleg SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery diseases in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J*, 1998; **316**, 823-828.
- Dense JA, Desmet WJ, Coussement PC, Sheerder IK. Long term effects of nisoldipine on the progression of coronary atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Heart*, 2003; **89**(8), 887-892.
- Poll SWE, Delsing DJM, Jukema LW, Princen HMG, Havekes LM, Puppels GJ. Effect of amlodipine, atorvastatin and combination of both on advanced atherosclerosis playue in APOE 3 – Leiden transgenic mice. *J Mole cell cardio*, 2003; **35**, 109 – 118.
- Turgan N, Habif S, Kabaroglu CG, Mutaf I, Ozmen D, Bayindir O. Effects of the calcium channel blocker amlodipine on serum and aortic cholesterol, lipid peroxidation, antioxidant status and aortic histology in cholesterol-fed rabbits. *J Biomed Sci*, 2003; **10**(1), 65-72.
- Yamagisawa H, Hammer RE, Richardson JA, Emoto N, Williams SC, Takeda S, et al. Disruption of ECE-1 and ECE-2 reveals a role for endothelin converting enzyme-2 in murine cardiac development. *J Clin Invest*, 2000; **105**, 1373-1382.
- Marsden PA, Danthulari NR, Brenner BM, Ballerman BJ, Brouk TA. Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol triphosphat and calcium mobilization. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989; **158** (1), 86-93.
- Hong SJ, Fong JC, Hwang JH. Possible mechanism of endothelin -1 induced Ca²⁺ mobility in A7r5 cultured vascular smooth muscle cells. *J Med Sci*, 2002; **18** (9), 435-42.
- Naylor WC. Review of preclinical data of calcium channel blockers and atherosclerosis, *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; **33** (2), 7 – 11.
- Mason RP. Mechanism of stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis*, 2002; **165**, 191-199.
- Ihling C, Bohrmann B, Schaefer HE, Techau K. Endothelin -1 and endothelin converting enzyme -1 in human atherosclerosis: novel targets for pharmacotherapy in atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol*, 2004; **2**, 249-258.
- Chou TC, Yang SP, Pei D. Amlodipine inhibits pro-inflammatory cytokines and free radical production and inducible nitric oxide synthase expression in lipopolysaccharide/interferon-gamma-stimulated cultured vascular smooth muscle cells. *Jpn J Pharmacol*, 2002; **89**(2), 157-63.
- Roth M. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci*, 1996; **83**, 5478-5482.