تاثیر ال- کارنیتین بر روی آریتمی های ناشی از پدیده ایسکمی پرفیوژن مجدد درقلب موش صحرایی

دکتر مسلم نجفی، دکتر علیرضا گرجانی

گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۹/۱۰ ، تاریخ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۱۵

خلاصه

کارنیتین یک ماده بیولوژیک حیاتی در انتقال اسیدهای چرب به داخل میوسیتها و تولید انرژی مورد نیاز قلب از طریق بتا- اکسیداسیون اسیدهای چرب است. پیرامون اثرات داروی ال - کارنیتین بر روی آریتمی ها در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد گزارشهای اندکی وجود دارد لذا اثرات آن بر روی آریتمی های قلبی در قلب ایسکمیک موش صحرایی بررسی شد.

قلب موشهای صحرایی نر بعد از بیهوشی با پنتو باربیتال سدیم (۵۰-۶۰mg/kg,ip)، به سرعت ایزوله شده و پس ازاتصال به دستگاه لانگندورف ، محلول کربس با فشار ثابت و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برقرارگردید. گروه کنترل در طی زمان تثبیت (Stabilization) و ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه‌ای و ۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد، محلول کربس معمولی دریافت داشت ولی به محلول کربس گروههای تست در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد، غلظتهای ۰/۵ ، ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر ال - کارنیتین افزوده شد. ECG در طول آزمایش به وسیله فیزیوگراف ثبت گردید. بر اساس قواعد Lambeth که یک الگوی طبقه بندی و مطالعه آریتمی های ناشی از پدیده ایسکمی- پرفیوژن مجدد است، بر حسب مورد، نوع، درصد وقوع و زمان هر یک ازآریتمی ها شامل Single، Salvos، تاکیکاردی بطنی(VT)، ضربانات نابجای بطنی تام (Total Ventricular Ectopic Beats ,VEBs)، فیبریلاسیون بطنی برگشت پذیر(Rev VF) و فیبریلاسیون بطنی برگشت ناپذیر (IrrevVF) در طی ایسکمی و۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد آنالیز شدند. در فاز ایسکمی، تعداد ، مدت زمان و وقوع VT با غلظتهای ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر از دارو کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل داشت ($p<$ ۰/۰۵) ولی وقوع VF، زمان شروع آن و همچنین مدت زمان آریتمی Rev VF تفاوت معنی دار با گروه کنترل نشان نداد. در طی ۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد نیز تعداد VT کاهش یافت ($p<$ ۰/۰۵) ولی مدت زمان آن کاهش معنی داری نشان نداد. تعداد آریتمی های Single وVEB تام نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار و خطی نشان دادند ($p<$ ۰/۰۵). مدت زمان Rev VF نیز با غلظت ۵ میلی مول بر لیتر نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری یافت ($p<$ ۰/۰۵) اما زمان شروع آریتمی Rev VF وکاهش وقوع VT و VF بدون تفاوت معنی دار بودند. نتایج حاصل از این مطالعه، وجود اثرات ضد آریتمی ال - کارنیتین را در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد نشان داد. از میان مکانیسمهای پیشنهادی برای اثرات ضدآریتمی دارو، کاهش تولید متابولیتهای سمی اسیدهای چرب به ویژهLong Chain Acyl-Carnitine ، افزایش اکسیداسیون گلوکز در زمان پرفیوژن مجدد و در نتیجه کاهش ناحیه نکروتیک وکاهش تجمع لاکتات و یون H^+ و مهار اسیدوز در سلولهای میوکارد و مهار اثرات مضر رادیکالهای آزاد اکسیژن بیشتر مورد توجه اند. همچنین نقش میزان دوز تجویز شده را در ایجاد اثرات ضد آریتمی دارو باید در نظر داشت. با انجام دادن آزمایشهای بعدی می‌توان مکانیسمهای احتمالی را دقیقتر شناسایی کرد.

کلمات کلیدی : ال - کارنیتین، آریتمی، موش صحرایی.

مقدمه

کارنیتین به عنوان یک ماده بیولوژیک موجب تسهیل اکسیداسیون اسیدهای چرب با زنجیره بلند برای تولید انرژی مورد نیاز سلولهای قلب و برخی از بافتهای دیگرمی شود. تنظیم نسبت بین CoA-SH وAcetyl - CoA و به دام اندازی گروههای آسیل و تثبیت غشای سلولها هم از اثرات مهم آن بوده و به عنوان یک عامل محافظت کننده علیه رادیکالهای آزاد و احتمالا کنترل کننده رونویسی ژن نیز معرفی شده است (۷). ال- کارنیتین به عنوان دارو نیزکاربردهای بالینی متعددی دارد که تعدادی از آنها عبارتند از:

اصلاح کمبود کارنیتین در بیماران مبتلا به سندرم خستگی مزمن، بهبود عملکرد گلبولهای قرمز در بیماران دیالیزی و درمان سندرم متعاقب دیالیز درآنان، افزایش تحمل به ورزش در بیماران مبتلا به آنژین صدری، بهبود عملکرد قلب در نارسایی احتقانی قلب

نویسنده مسئول: دکتر علیرضا گرجانی ، تلفن: ۵۹- ۳۳۹۲۵۷۷- ۰۴۱۱ ، نمابر:: ۳۳۴۴۷۹۸-۰۴۱۱ ، E-mail: garjania2002@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir

و کاردیو میوپاتی، اصلاح ضعف عضلانی و کندی رشد و اختلال در مهارتهای حرکتی کودکان و نوزادان نارس، اصلاح کاهش وزن بدن، درمان مسمومیت با آنتراسیکلینها و والپروات سدیم، حفظ ذخایر گلیکوژن عضلات و موارد دیگر (۴، ۹).

اختلال در تامین اکسیژن موجب ایسکمی میوکارد شده و آن هم منجر به کاهش ذخایر کارنیتین قلب و به دنبال آن مهار شدن بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب در قلب می‌شود. مهار سوخت و ساز چربی منجر به تجمع متابولیتهای سمی اسیدهای چرب و در نهایت کاهش ATP (Adenosine three Phosphate) میوکارد می‌گردد. این متابولیتها (از جمله آسیل کارنیتین و متابولیتهای واسطه بتا هیدروکسی آسیل کوآ) اثرات سمی بر عملکرد میوکارد درطی پرفیوژن مجدد بر جای می‌گذارند. به علاوه آنها به علت ماهیت لیپوفیل خود موجب آسیب غشای سلول قلبی و آنزیمهای متصل به آن می‌شوند و به دنبال تغییر سیالیت (Fluidity) غشاء و یکپارچگی (Integrity) آن، انتقال یونها از غشا را مختل می‌کنند. همچنین تغییر در متابولیسم لیپیدهای میوکارد موجب تغییر در یکپارچگی کانالهای یونی و ناقل‌ها ونیز فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ می‌شوند. پیکهای ثانویه لیپیدی متعددی که درطی ایسکمی - پرفیوژن مجدد تولید می‌شوند منجر به فعال شدن پروتئین کینازها و در نتیجه نسخه برداری ژنی و شروع فرآیند مرگ سلول می‌گردند(۱، ۷، ۱۰).

تجویز ال- کارنیتین با مکانیسمهایی که هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند، موجب حفظ متابولیسم و عملکرد قلب درشرایط ایسکمی می‌گردد (۷،۱). نشان داده شده است که تجویز ۵ میلی مول ال – کارنیتین ۱۰ دقیقه قبل از القای ایسکمی کامل (Global Ischemia) و نه ایسکمی ناحیه ای، موجب کاهش اندازه انفارکت و مرگ سلولی در قلب ایسکمیک موشهای صحرائی شده است ولی تاثیری بر وقوع VF نداشت (۲). در مقاله فوق ، به اثرات ال – کارنیتین بر روی سایر انواع آریتمی‌ها اشاره ای نگردیده است. بر اساس اطلاعات موجود ، هنوز اثرات دقیق تجویز ال- کارنیتین در طی ایسکمی ناحیه ای و پرفیوژن مجدد بر روی آریتمی های قلبی روشن نیست. لذا اثرات آن بر روی آریتمی های قلبی در قلب ایزوله موش صحرایی به عنوان موضوع این کار پژوهشی تعیین گردید.

مواد و روش کار

مواد: داروی ال-کارنیتین (شرکت سیگما)، پنتو باربیتال سدیم (شرکت کلا بلژیک) ، مواد به کار رفته در تهیه محلول کربس اصلاح شده شامل: کلرید سدیم، بیکربنات سدیم، کلرید پتاسیم، سولفات منیزیوم ، پتاسیم دی هیدروژن فسفات، گلوکز و کلرید کلسیم (شرکت مرک).

حیوانات: موشهای صحرایی نر آلبینو از نژاد Sprague Dawley با محدوده وزنی ۳۳۰-۲۷۰ گرم در گروههای ۶ تایی در قفسهای پلی اتیلنی شفاف استاندارد در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنائی – تاریکی در دمای معمول آزمایشگاه (۳±۲۵) درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و تا زمان انجام آزمایش آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

روش انجام مطالعه: موشهای صحرایی نر با وزن ۳۳۰-۲۷۰ گرم به صورت تصادفی به ۴ گروه ۶ عددی تقسیم شده و بعد از بیهوشی با پنتو باربیتال سدیم (۶۰mg/kg,ip-۵۰)، قلب آنها به سرعت ایزوله گردید و پس از 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 به کار رفته در این مطالعه محتوی مواد زیر برحسب میلی مول بر لیتر بود (۸) : کلرید سدیم (۱۱۸/۵)، بیکربنات سدیم (۲۵) ، کلرید کلسیم (۱/۷)، سولفات منیزیوم (۱/۲)، پتاسیم دی هیدروژن فسفات (۱/۲)، گلوکز (۱۲) وکلرید پتاسیم (۴/۸). موشهای صحرایی گروه کنترل در طول زمان تثبیت (Stabilization) و نیز ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه‌ای و۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد محلول کربس معمولی دریافت داشتند در حالی که به محلول کربس گروههای تست در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد ، به ترتیب غلظتهای ۰/۵، ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر ال - کارنیتین افزوده شد. الکتروکاردیوگرام قلبهای ایزوله در طول آزمایش با وصل نمودن الکترودهای ویژه بر روی دستگاه فیزیوگراف ثبت گردید. برای ایجاد ایسکمی ناحیه‌ای، یک نخ بخیه به دور شریان کرونر نزولی چپ قلب موقتا گره زده شد و پس از ۳۰ دقیقه ایسکمی،گره باز شده و به مدت ۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد انجام گرفت. با اتمام پرفیوژن مجدد بر اساس قوائد

Archive of SID

www.SID.ir

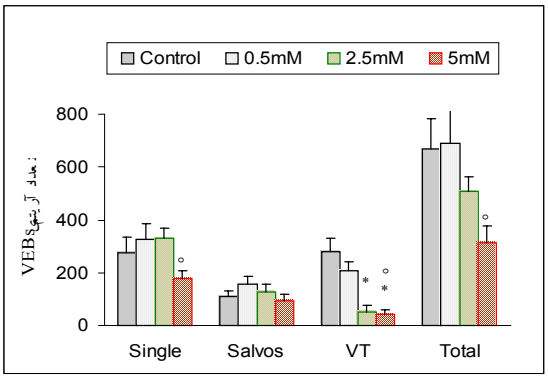
Lambeth که یک الگوی طبقه بندی و مطالعه آریتمی های ناشی از پدیده ایسکمی- پرفیوژن مجدد است (۱۳) بر حسب مورد، نوع، درصد وقوع و زمان هر یک از انواع آریتمی ها شامل Single, Salvos, Ventricular Tachycardia (VT), Total VEB (Ventricular Ectopic Beats : Single + Salvos + VT), Reversible Ventricular Fibrilation (Rev VF), Irreversible Ventricular Fibrilation (Irrev VF) درطی ۳۰ دقیقه ایسکمی و۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد تجزیه و تحلیل شدند.

آنالیز آماری : به جز میزان وقوع (انسیدانس) آریتمی ها که بر حسب درصد بیان شده، سایر داده ها به صورت Mean ± SEM بیان شده اند. برای مقایسه وقوع آریتمی ها بین گروههای کنترل و تست و همچنین تفاوت بین گروههای سه گانه تست با یکدیگر، آزمون غیر پارامتری Fisher Exact Test و برای مقایسه تعداد و مدت زمان آریتمی‌ها، آزمون غیر پارامتری Mann-Whiteny U-Test به کار برده شد. مقادیر (p< ۰/۰۵) معنی دار تلقی گردید.

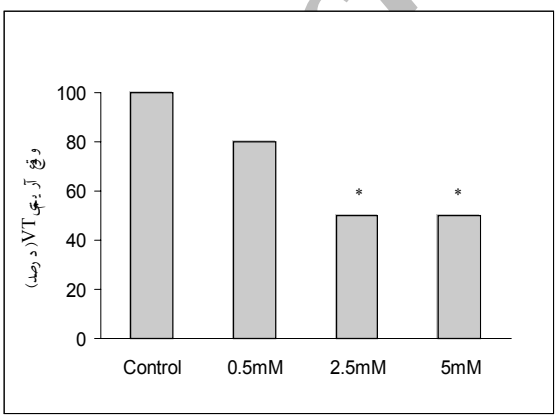
نتایج

اثرات ال – کارنیتین بر روی آریتمی‌های قلبی در طی ۳۰ دقیقه ایسکمی

نتایج این مطالعه نشان دادکه تعداد و مدت زمان آریتمی VT با هر سه غلظت ال - کارنیتین کاهش می یابد (شکل ۱) و این کاهش با غلظتهای ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر در مقایسه با گروه کنترل معنی دار است (p< ۰/۰۵) . تعداد آریتمی VT، با غلظت ۵ میلی مول بر لیتر در مقایسه با غلظت ۰/۵ میلی مول بر لیتر آن نیزکاهش معنی دار نشان داد (p< ۰/۰۵). همچنین مدت زمان این نوع آریتمی باغلظتهای ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر ال - کارنیتین در مقایسه با غلظت ۰/۵ میلی مول بر لیتر کاهش معنی دار داشت (p< ۰/۰۵). درصد وقوع (انسیدانس) VT با غلظتهای ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار نشان داد (p< ۰/۰۵) ولی کاهش وقوع آن با غلظت ۰/۵ میلی مول بر لیتر معنی دار نبود. وقوع VT در گروه کنترل ۱۰۰ ٪ و در گروههای تست درمان شده با غلظتهای۰/۵، ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر از دارو به ترتیب ۸۰٪، ۵۰٪ و ۵۰٪ بود (شکل۲). تعداد آریتمی‌هایTotal VEB ، Salvos و Single کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل نداشتند. وقوع هر دو نوع آریتمی VF (برگشت پذیر و برگشت ناپذیر) با هیچ یک از غلظتهای به کار رفته از ال - کارنیتین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار نشان نداد. زمان شروع آریتمی VF هر چند که با افزایش غلظت دارو به تاخیر افتاد ولی افزایش حاصله معنی دار نبود. همچنین مدت زمان آریتمی Rev VF درمقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار نداشت.



شکل۱: مقایسه تعداد هر یک از انواع آریتمی‌های نابجای بطنی (Ventricular Ectopic Beats,VEBs) در قلب ایزوله موشهای صحرایی گروههای تست (غلظتهای ۰/۵ الی ۵ میلی مول ال - کارنیتین) با گروه کنترل در طی ۳۰ دقیقه ایسکمی براساس نوع آریتمی (- * p< ۰/۰۵ و ° - تفاوت معنی دار با ۵/۰ میلی مول با p< ۰/۰۵) کلیه داده ها به صورت Mean ±SEM بیان شده اند.

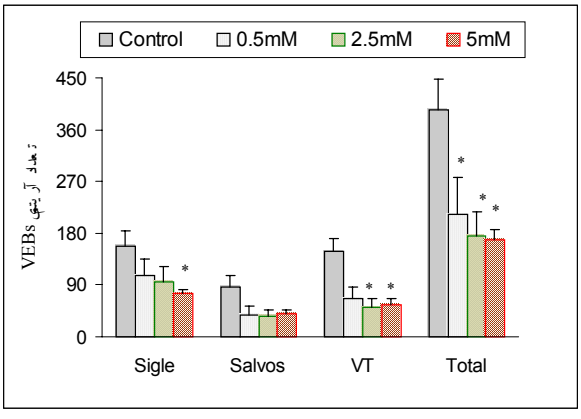


شکل۲: مقایسه درصد وقوع تاکیکاردی بطنی (Ventricular Tachycardia ,VT) در قلب ایزوله موشهای صحرایی گروههای تست (غلظتهای ۰/۵ الی ۵ میلی مول ال - کارنیتین) با گروه کنترل در طی ۳۰ دقیقه ایسکمی (p< ۰/۰۵ *).

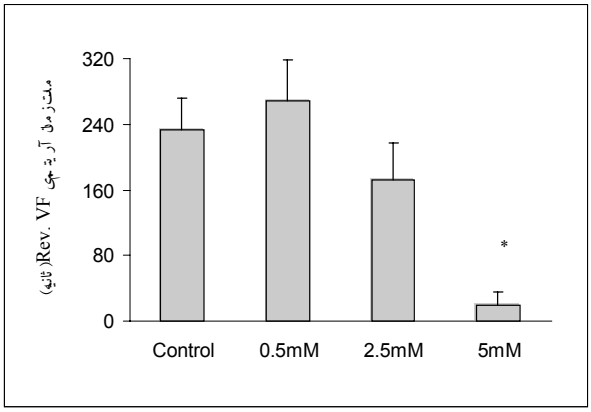
www.SID.ir

اثرات ال – کارنیتین برروی آریتمی های قلب در طی ۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد

همان طوری که درشکل ۳ نشان داده شده است تعداد آریتمی VT با هر سه غلظت ال - کارنیتین کاهش می یابد و مشابه با فاز ایسکمی این کاهش با غلظتهای ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر درمقایسه با گروه کنترل معنی دار است (p< ۰/۰۵) ولی مدت زمان آن با وجود کاهش خطی با هر سه غلظت دارو در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان نداد. علاوه بر کاهش معنی دار در تعداد آریتمی VT، تعداد آریتمی های VEB تام نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش وابسته به دوز و خطی نشان دادند (p< ۰/۰۵) . اما تعداد آریتمی Single فقط با غلظت ۵ میلی مول بر لیتر کاهش معنی دار داشت (p< ۰/۰۵). کاهش وقوع VT در هیچ یک از گروههای تست معنی دار نبود. وقوع VT در گروه کنترل ۹۱ ٪ و در گروههای تست درمان شده با غلظتهای ۰/۵، ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر از دارو به ترتیب۶۴٪ ، ۶۰٪ و۶۷٪ بود. وقوع هر دو نوع آریتمی VF (برگشت پذیر و برگشت ناپذیر) با هیچ یک از غلظتهای به کار رفته از ال-کارنیتین در مقایسه با گروه کنترل کاهش آماری معنی دار نشان نداد. زمان شروع آریتمی VF با افزایش غلظت دارو کاهش غیر معنی داری یافت ولی همان طوری که درشکل ۴ نیز مشخص است مدت زمان آریتمی Rev VF ، از ۴۰±۲۳۲/۴ ثانیه در گروه کنترل به ۱۶±۱۹/۱ ثانیه در گروه درمان شده با غلظت ۵ میلی مول بر لیتر کاهش یافت (p< ۰/۰۵).



شکل ۳: مقایسه تعداد هریک ازانواع آریتمی‌های نابجای بطنی (Ventricular Ectopic Beats,VEBs) در قلب ایزوله موشهای صحرایی گروههای تست (غلظتهای ۰/۵ الی ۵ میلی مول ال - کارنیتین) با گروه کنترل در طی ۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد براساس نوع آریتمی. (* p< ۰/۰۵). کلیه داده ها به صورت Mean ±SEM بیان شده اند.



شکل٤: مقایسه مدت زمان فیبریلاسیون بطنی برگشت‌پذیر (Reversible Ventricular Fibrilation , Rev VF) در قلب ایزوله موشهای صحرائی گروههای تست (غلظتهای ۰/۵ الی ۵ میلی مول ال - کارنیتین) با گروه کنترل در طی ۳۰ دقیقه پرفیوژن مجدد. (*p< ۰/۰۵). کلیه داده ها به صورت Mean±SEM بیان شده اند.

بحث

امروزه آریتمی های قلبی همچنان یکی از مشکلات شایع بالینی بوده و در ۲۵٪ از بیماران تحت درمان با دیژیتال، ۵۰ ٪ بیماران تحت بیهوشی و بیش از ۸۰ ٪ افراد مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد دیده می‌شود. آریتمی ها چه به صورت کاهش ریتم طبیعی قلب و چه افزایش بیش از حد آن و یا ناهماهنگی بین ریتم ها موجب کاهش برون ده قلبی می‌شوند. برخی از این آریتمی ها نظیر VF بسیار جدی بوده و در صورت کنترل نشدن منجر به مرگ می‌شود(۶).

پدیده ایسکمی - پرفیوژن مجدد منجر به آسیبهای جدی میوکارد شده و به دنبال آن اختلال در عملکرد قلب دیده می‌شود (۷). به دنبال ایسکمی میوکارد ، ذخایر کارنیتین قلب کاهش یافته و متعاقب آن تجمع متابولیتهای سمی اسیدهای چرب در قلب (از جمله آسیل کارنیتین و متابولیتهای واسطه بتا هیدروکسی آسیل کوآ) مشاهده می‌شود. متابولیتهای مذکور موجب آسیب غشا وآنزیمهای متصل به آن شده و انتقال یونها از غشا را مختل می‌کنند. فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ و پیکهای ثانویه لیپیدی هم آغاز شده و منجر به فعال شدن پروتئین کینازها و در نتیجه نسخه برداری ژنی و شروع فرآیند مرگ سلول می‌گردند(۱، ۷، ۱۰). Yamada و همکارانش نشان دادند که مولکولهای (LCAC) Long Chain Acyl-Carnitine و Acyl- CoA در طی ایسکمی

Archive of SID
www.SID.ir

تجمع یافته (۱۵) و به غشای اجزای داخل سیتوزول نظیر رتیکولوم سارکوپلاسمیک متصل می‌شوند (۱۴) و این امر منجر به افزایش غلظت یونهای کلسیم و سدیم داخل سلولی شده و به دنبال آن اختلالات انقباضی و الکتروفیزیولوژیک میوکارد به وجود می‌آید (۲). همچنین مولکولهای مذکور در وقوع مرگ ناگهانی ناشی از ایسکمی- پرفیوژن مجدد نقش دارند. عقیده بر این است که مولکولهای LCAC نقش کلیدی در ایجاد آریتمی دارند (۱، ۲).

عوامل تعدیل کننده آسیبهای سلولی در قلب، می‌توانند شدت و وسعت عملکرد قلب را تحت تاثیر قرار دهند. در مطالعات حیوانی، مصرف ال - کارنیتین موجب کاهش اتلاف فسفاتهای پر انرژی بدن در طی دوره های ایسکمی و کاهش نکروز بافتی و حفظ عملکرد میتوکندریها و عملکرد مکانیکی و الکتروفیزیولوژیک قلب شده است. Cui و همکارانش نشان دادند که تجویز ۵ میلی مول ال - کارنیتین ۱۰ دقیقه قبل از القای ایسکمی کامل (Global Ischemia) موجب کاهش اندازه انفارکت و مرگ سلولی در قلب ایسکمیک موشهای صحرایی شده است ولی تاثیری بر وقوع VF نداشت. در این گزارش، به اثرات ال – کارنیتین بر روی سایر انواع آریتمی ها و نیز علت عدم تاثیر آن بر روی VF اشاره ای نگردیده است (۲). تجویز ال - کارنیتین در مدل قلب ایزوله ایسکمیک سگ موجب کاهش قابل توجه در وقوع VF شده است. نویسندگان مقاله مربوطه ادعا کرده اند که احتمال دارد این اثر دارو به طور عمده ناشی از کاهش منطقه نکروتیک قلب است تا اثر مستقیم ضد آریتمی آن (۷). نتایج مطالعات قبلی ما نیز به خوبی وجود اثرات محافظتی تجویز ال – کارنیتین بر علیه آسیبهای ایسکمیک قلب وکاهش اندازه انفارکت را در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد در قلب ایزوله موشهای صحرایی نشان داد و این اثر ممکن است یکی از مکانیسمهای اثر ضدآریتمی این دارو باشد (۱۱). محافظت غشای سلولهای میوکارد و به ویژه محافظت آنزیمهای غشایی هم یکی از علل احتمالی اثر ضد آریتمی آن است (۷). در مقایسه با مطالعات حیوانی، مطالعات بالینی اندکی در این رابطه صورت گرفته است. در یک مطالعه، تجویز مکمل ال – کارنیتین به صورت انفوزیون داخل وریدی موجب پیشگیری از وقوع آریتمی ها در ۵۶ نفر از بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد در مقایسه با پلاسبو شد. همچنین تجویز ۲ گرم ال – کارنیتین در روز به صورت خوراکی به مدت ۲۸ روز موجب کاهش وقوع آریتمی‌ها وکاهش نارسایی احتقانی قلب در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکاردگردید (۸). تجویز ال – کارنیتین در بیماران دیالیزی و نیز مبتلایان به آنژین صدری موجب کاهش قابل توجهی در وقوع VF شده است و به نظر می‌رسد که اثر مفید ال – کارنیتین در این شرایط مربوط به برقراری و حفظ پتانسیل استراحت غشای سلولهای میوکارد باشد (۷). هر چند که تاکنون علت یا علل قطعی اثرات ضد آریتمی این دارو معلوم نشده است ولی علاوه برآنچه بیان شد ، مکانیسمهای متعدد دیگری نیز پیشنهاد شده اند که برخی از آنها شامل موارد ذیل هستند:

تجویز ال- کارنیتین با افزایش انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندری ها و تحریک بتا اکسیداسیون آنها در زمان ایسکمی موجب کاهش تجمع متابولیتهای سمی اسیدهای چرب در میتوکندری‌ها (به ویژه مولکولهایLCAC وAcyl-CoA) و حتی انتقال رو به خارج این مواد از میتوکندری‌ها می‌شود. این امر خود منجر به ایجاد یک اثر محافظتی علیه فعالیت شبه دترجنتی مولکولهای LCAC بر روی غشای میتوکندری ها و در نتیجه حفظ عملکرد طبیعی آنها در متابولیسم اسیدهای چرب وکاهش آریتمی ها می‌شود (۳، ۷). کاهش تجمع متابولیتهای مذکور همچنین می‌تواند از طریق تنظیم آزاد سازی یونهای کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک از بروز اختلالات انقباضی و الکتروفیزیولوژیک میوکارد ممانعت کند (۷،۲،۱). افزایش دادن اکسیداسیون گلوکز در زمان پرفیوژن مجدد و به طور متقابل مهار انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندری‌ها برعکس زمان ایسکمی موجب افزایش تولید ATP و در نتیجه افزایش قدرت انقباضی و کمپلیانس قلب وکاهش ناحیه نکروتیک و در نهایت کاهش آریتمی ها می‌گردد (۳، ۷). از طرف دیگر افزایش اکسیداسیون گلوکز توسط ال – کارنیتین موجب کاهش تجمع لاکتات و یون H^+ و در نتیجه مهار اسیدوز در سلولهای میوکارد در طی ایسکمی می‌گردد که خود در بازیابی سریعتر عملکرد قلب ایسکمیک در زمان پرفیوژن مجدد کمک کننده است (۱). بنابراین به نظر می‌رسد که ال – کارنیتین در شرایط ایسکمی و پرفیوژن مجدد با برقراری یک تعادل بین متابولیسم اسیدهای چرب وگلوکز اثر محافظت قلبی خود را انجام می‌دهد. افزایش خون رسانی به بافتها با گشاد کردن عروق، مهار اثرات مضر رادیکالهای آزاد اکسیژن که در طی پرفیوژن مجدد آزاد می‌گردند و مقاوم سازی

Archive of SID

www.SID.ir

سلولهای قلبی در برابر آسیبهای ایسکمی- پرفیوژن مجدد (با تثبیت غشای سلولهای قلب) نیز به ال - کارنیتین نسبت داده شده است (۷،۱). شاید مجموعه‌ای از مکانیسمهای فوق در ایجاد اثرات محافظت قلبی و ضد آریتمی ال- کارنیتین نقش داشته باشند. علاوه بر این همان طوری که از شکلهای ۱ تا ۴ نیز مشخص است، میزان دوز تجویز شده نقش و اهمیت به سزایی در ایجاد یا عدم ایجاد اثرات ضد آریتمی دارو دارد به طوری که اثرات ضدآریتمی آن هم در فاز ایسکمی و هم در فاز پرفیوژن مجدد به طور عمده با غلظتهای ۲/۵ و ۵ میلی مول بر لیتر به وجود می آید و غلظت ۰/۵ میلی مول بر لیتر به جز در مورد آریتمی Single وآن هم فقط در فاز پرفیوژن مجدد اثر ضدآریتمی معنی داری به وجود نمی آورد.

نتایج حاصل از این مطالعه در مجموع، وجود اثرات ضد آریتمی تجویز ال- کارنیتین را در طی ایسکمی ناحیه‌ای و پرفیوژن مجدد نشان داد. تاکنون از میان مکانیسمهای پیشنهادی برای اثرات ضدآریتمی این دارو، کاهش تولید متابولیتهای سمی اسیدهای چرب به ویژه LCAC (با افزایش انتقال اسیدهای چرب به داخل میتو کندریها و تسهیل بتا- اکسیداسیون آنها) در شرایط ایسکمی و افزایش دادن اکسیداسیون گلوکز در زمان پرفیوژن مجدد (و در نتیجه افزایش قدرت انقباضی و کمپلیانس قلب وکاهش منطقه ناحیه نکروتیک) وکاهش تجمع لاکتات و یون H^+ و در نتیجه مهار اسیدوز در سلولهای میوکارد در طی ایسکمی و مهار اثرات مضر رادیکالهای آزاد اکسیژن که در طی پرفیوژن مجدد آزاد می‌گردند، بیشتر مورد توجه اند. ضمن آنکه نقش و اهمیت میزان دوز تجویز شده را هم بایستی در ایجاد اثرات ضد آریتمی دارو در نظر داشت. با انجام دادن آزمایشهای بعدی ممکن است بتوان مکانیسم یا مکانیسمهای احتمالی را دقیق‌تر شناسایی کرد.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در تامین هزینه های مالی اجرای این پژوهش صمیمانه سپاسگزاری می نماید.

References

1. Calvani M., Reda E., Arrigoni-Martelli E. , 2000 ,Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions, Basic Research in Cardiology , 95:75-83.
2. Cui J., Das K. D., Bertelli A., Tosaki A., 2003,Effects of L-carnitine and its derivatives on post ischemic cardiac function, ventricular fibrillation and necrotic and apoptotic cardiomyocyte death in isolated rat hearts, Molecular and Cellular Biochemistry, 254: 227–234.
3. Fujisawa S., Kobayashi A., Hironaka Y., Yamazaki N., 1992,Effects of L-Carnitine on the cellular distribution of carnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart ,Japanian Heart Journal, 33:693-705.
4. Furlong H. J., 1996, Acetyl-L- Carnitine: metabolism and applications in clinical practice, Alternative Medicine Review,1: 85 –93.
5. Hausenloy J. D., Maddock L. H., Baxter F. G., Yellon M. D., 2002, Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning, Cardiovascular Research, 55 : 534– 543.
6. Hondeghem M. L., agents used in cardiac arrhythmias, in: Katzung basic and clinical pharmacology, Mc Graw – Hill , International edition, 2001, 219.
7. Lango R., Smolenski R. T., Narkiewicz M., Suchorzewska J., Lysiak-Szydlowska W., 2001, Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass , Cardiovascular Research , 51: 21–29.
8. Maher J. T., 2001, L-Carnitine, Natural Healing Track ,1-7.
9. Martindale, The extra Pharmacopoeia, Carnitine, Pharmaceutical Press, London& Chicago, 2002,1356.
10. Morin D., Hauet T., Spedding M., Tillement J. P., 2001, Mitochondria as target for antiischemic drugs, Advanced Drug Delivery Reviews, 49: 151–174.
11. Najafi M., Garjani A., 2004, Preliminary Study of L-Carnitine effects on Infarct Size in the Ischemic Hearts,Abstracts of 9th Iranian Seminar of Pharmaceutical Sciences, 234.
12. Suleiman M. S., Halestrapb A. P., Griffithsa E. J., 2001, Mitochondria: a target for myocardial protection, Pharmacology & Therapeutics, 89: 29- 46.
13. Walker M. J. A., Curtis M. J., Hearse D. J., 1988,The Lambeth Conventions: Guidelines for the study of arrhythmia in ischemia, infarction and reperfusion, Cardiovascular Research, 22: 447–455.
14. Wu J., McHowat J., Saffitz J. E., Yamada K. A., Corr P.B.,1993, Inhibiton of gap junctional conductance by long chain acylcarnitines and their preferential accumulation in junctional sarcolemma during hypoxia, Circulation Research, 72: 879–889.
15. Yamada K. A., Kanter E. M., Newatia A., 2000, Long-chain acylcarnitine induces Ca2+ efflux from the sarcoplasmic reticulum, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 36: 14–21.

Archive of SID
www.SID.ir