Archive of SID

مجلـه علمـی پـژوهشـی دانشگـاه علـوم پزشکـی اردبیـل

دوره هشتم، شماره اول، بهار ۱۳۸۷، صفحات ۸۹ الی ۹٤

مقایسه اثرات محافظتی اتوموکسیر و رانولازین برروی اندازه انفارکت ناشی از ایسکمی رپرفیوژن در قلب ایزوله رت

دکتر مسلم نجفی [۱]، دکتر طاهره اعتراف اسکویی [۲]، دکتر علیرضا گرجانی [۳]

[۱] نویسنده مسئول: استادیار فارماکولوژی : گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی داروئی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز **E-Mail:** najafim@tbzmed.ac.ir

[۲] دستیار فارماکولوژی [۳] استاد فارماکولوژی : دانشکده داروسازی ، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

زمینه و هـدف: برخـی از مطالعـات اثـرات محافظـت قلبـی اتوموکـسیر (Etomoxir) و رانـولازین (Ranolazine) را در شـرایط هیپوکسی و ایسکمی قلب نشان دادند. از آنجایی که تاکنون مطالعه مقایسه ای بر روی اثرات محافظتی اتوموکسیر و رانـولازین بـر روی اندازه انفارکت در شرایط ایسکمی- رپرفیوژن انجام نشده است لذا اثرات آنهـا بـرروی انـدازه انفارکـت قلـب ایـسکمیک رت مطالعه و مقایسه شدند.

روش کار : قلب ایزوله شده رتها به ۳ گروه تقسیم شده و با اتصال به دستگاه لانگندورف ، با محلول کـربس تغذیـه شـدند. گـروه کنتـرل طـی۳۰ دقیقـه ایـسکمی ناحیـه ای و۱۲۰ دقیقـه رپرفیـوژن، محلـول کـربس معمـولی و گروههـای تـست ، محلـول کـربس حاوی۱میکرومول اتوموکسیر و یا۲۰ میکرومول رانولازین دریافت داشتند. سپس قلب رتها با اوانس بلو رنگ آمیزی شده و متعاقب انکوباسیون با محلول۱ درصد تری فنیل تترازولیوم در فرمالین ثابت گردیدند. اندازه نواحی انفارکته با روش پلانیمتری کـامپیوتری اندازه گیری شد.

یافته ها : نتایج نشان داد که اتوموکسیر موجب کاهش معنی داری در وسعت ناحیه انفارکته مـی گـردد. در گـروه کنتـرل ، انـدازه انفارکت ٤٦/۳±۲/۹ درصد بود ولی در گروه دریافت کننده اتوموکسیر ، بـه ۲۰/۹±۵ درصـد کـاهش یافـت (p<۰/۰۱). پرفیـوژن کربس حاوی رانولازین کاهش بیشتری در اندازه انفارکت ایجاد نمود (۳/۶ ±۱۶/٤ درصـد). مقایـسه آمـاری بـین دو گـروه مـورد مطالعه ، تفاوت معنی داری در کاهش اندازه انفارکت نشان نداد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که اتوموکسیر (مهارکننده ورود اسیدهای چـرب بـه میتوکنـدری هـا) و رانـولازین (مهارکننـده بتـا اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری ها) احتمالا با افزایش غیرمستقیم اکـسیداسیون گلـوکز در زمـان ایـسکمی و رپرفیـوژن موجب کاهش اندازه انفارکت می شوند. این مطالعه ، اثرات محافظتی اتوموکسیر و رانولازین را بـر روی کـاهش انـدازه انفارکـت نشان داد بدون آن که تفاوت معنی داری در این اثرات با هم داشته باشند.

واژه های کلیدی : اتوموکسیر ،رانولازین ، اندازه انفارکت، قلب ایزوله رت

دریافت: ۸۵/۱۱/۱۶ **پذیرش:** ۸۷/۲/۲۰

مقدمه

در سالیان اخیر استفاده از مواد داروئی با اثرات مهم متابولیک جهت درمان بیماری های ایسکمیک قلب مورد توجـه زیـادی قـرار گرفتـه اسـت. اتوموکـسیر و Ranolazine از جملـه ایـن عوامـل فارماکولوژیـک بـا اثرات متابولیک هستند که در درمـان نارسـائی قلـب و آنژین مطرح مـی باشـند [۱]. اتوموکـسیر یـک مـشتق اکسیران اسید کربوکسیلیک است که به عنوان یک مهـار کننـده قـوی آنـزیم کـارنیتین پالمیتوئیـل ترانـسفراز ۱ (CPT-I) عمـل نمـوده و از ورود اسـیدهای چـرب بـه

www.SID.ir

Archive of SID

داخل میتوکندری جهت بتا اکسیداسیون و تولید ATP ممانعت می کند [۲]. به دلیل اثرات کاهندگی قند خون، این ماده ابتدا به عنوان یک عامل ضد دیابت قوی معرفی شد [۳،۱]. در مقایسه با داروهایی که دارای اثرات متابولیک بوده و در دست تحقیق می باشند ، یافته های بسیار کمتری در مورد اتوموکسیر گزارش شده و هنوز مصرف آن در آزمون های بالینی عمده نیز انجام نگرفته است [۱]. اثرات اتوموکسیر بر روی اندازه انفارکت نیز به خوبی درک نشده و گزارشات بسیار کمی در این مورد وجود دارد. از طرفی تقویت قدرت انقباضی قلب نیز با تجویز این ماده در برخی از مطالعات مشاهده شده است [٤].

رانولازین به عنوان یک عامل مهار کننده نسبی متابولیسم اسیدهای چرب در میتوکندری ها شناخته شده [۶،۵] و در سال ۲۰۰۶ میلادی مصرف آن در درمان آنژین پایدار مزمن مورد تایید اداره غذا و دارو آمریکا قرارگرفت [۷]. جالب است که عملکرد ضد آنژینی رانولازین بدون ایجاد تغییرات مهم در فاکتورهای همودینامیک قلب ایجاد می شوند [۳، ۸]. برخی از مطالعات قبلی اثرات محافظت قلبی آن را در شرایط هیپوکسی و ایسکمی کوتاه مدت نشان داده اند [۸]. در یک مطالعه بر روی قلب ایزوله خرگوش ، رانولازین انسیدانس فیبریلاسیون بطنی ناشی از هیپوکسی و اکسیژن رسانی مجدد را به صورت قابل توجهی کاهش داد [۹]. مطالعه دیگری در قلب ایزوله رت پیشنهاد کرده است که رانولازین در صورتی می تواند موجب محافظت و بهبود عملکرد قلب بدنبال (Ischemia/Reperfusion, I/R) باشد که قبل از شروع ایسکمی تجویز شده باشد[۸]. یافته های مطالعه بر روی بابون ها، اثرات محافظت قلبی رانولازین بدنبال ایسکمی- رپرفیوژن را به صورت مهار آزادی آنزیم هائی مانند کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز از بافت میوکارد نشان داده است [۱۰]. 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 و مهار افزایش غلظت بافتی یون کلسیم مشاهده شده است [۱۰]. به نظر میرسد رانولازین با مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری ها از متابولیسم چربی ها جلوگیری کرده و احتمالا" با فعال نمودن مسیر متابولیسم گلوکز عمل می کند [۷-۵]. افزایش متابولیسم گلوکز مانع تجمع لاکتات و ایجاد اسیدوز می گردد [۵، ۱۱] . از آنجایی که اتوموکسیر و رانولازین هر دو از جمله عوامل با خواص عمده متابولیک و در دست تحقیق جهت درمان بیماری های ایسکمیک قلب بوده و علیرغم مکانیسم اثر متفاوت ، احتمالا" با فرآیند متابولیک مشابهی عمل می کنند و از طرفی بر اساس اطلاعات موجود ما مطالعه مقایسه ای بر روی اثرات محافظتی اتوموکسیر و رانولازین بر روی آسیب های قلبی ناشی از I/R به ویژه اندازه انفارکت انجام نشده است ، لذا اثرات آن ها برروی اندازه انفارکت متعاقب I/R در قلب ایزوله رت مطالعه و مقایسه گردید.

روش کار

اتوموکسیر و رانولازین (شرکت سیگما)، پنتو باربیتال سدیم (شرکت کلا بلژیک)، اوانس بلو و تری فنیل تترازولیوم کلراید و مواد بکاررفته در تهیه محلول کربس شامل کلرید سدیم، بیکربنات سدیم، کلریدپتاسیم، سولفات منیزیوم، پتاسیم دی هیدروژن فسفات، D -گلوکز وکلرید کلسیم (شرکت مرک) بودند.

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی آزمایشگاهی بوده و بر روی رت های نر آلبینو از نژاد Sprague Dawley با محدوده وزنی ۳۳۰-۲۷۰ گرم انجام گرفت. رت ها در گروه های ۶ تایی در قفس های پلی اتیلنی شفاف استاندارد در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای معمول آزمایشگاه (۳±۲۲درجه سانتیگراد) نگهداری شدند و تا زمان انجام آزمایش آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. برای انجام آزمایشات، ابتدا رت ها به صورت تصادفی به گروه های ۶ عددی شامل گروه کنترل ، گروه تحت درمان با اتوموکسیر و گروه تحت

www.SID.ir

Archive of SID

درمان با رانولازین تقسیم گردیدند. بعد از بیهوش کردن حیوانات با پنتو باربیتال سدیم (۵۰mg/kg-ip)، قلب آن ها به سرعت ایزوله گردیده و با اتصال به دستگاه لانگندورف، جریان محلول کربس (pH=۷/٤) محتوی گاز کاربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی اکسید کربن) بافشار ثابت و دما ی ۳۷ درجه سانتیگراد برقرارشد. محلول کربس بکاررفته در این مطالعه محتوی مواد زیر (برحسب میلی مول بر لیتر) بود [۱۲]: 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 (٤/۸). به دنبال سپری شدن ۲۰ دقیقه زمان استابیلیزاسیون ، ایسکمی ناحیه ای به مدت ۳۰ دقیقه با گره زدن موقت شریان کرونر نزولی چپ قلب القا شد و با باز نمودن گره ، رپرفیوژن برای ۱۲۰ دقیقه انجام گرفت [۱۳]. رت های گروه کنترل در طول استابیلیزاسیون ، ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن محلول کربس معمولی دریافت داشتند درحالی که در گروه های تست ، در زمان I/R ، محلول کربس حاوی (۱μM) اتوموکسیر و یا (۲۰μM) رانولازین به قلب پرفیوژن شد. با اتمام زمان رپرفیوژن ، نمونه ها ابتدا با محلول ۱ درصد Evans Blue رنگ آمیزی شدند تا نواحی تحت ایسکمی از نواحی غیر ایسکمیک و دارای پرفیوژن طبیعی تفکیک شوند. در این حالت مناطق غیر ایسکمیک رنگ آبی Evans Blue را گرفته در حالیکه مناطق ایسکمیک فاقد این رنگ می باشند. سپس نمونه ها پس از بریده شدن به قطعات ۱ میلی متری، با محلول ۱ درصد تری فنیل تترازولیوم کلراید انکوبه شده و درفرمالین ثابت گردیدند. با این رنگ آمیزی، نواحی انفارکته بصورت رنگ پریده دیده می شوند اما مناطق غیر انفارکته و زنده به علت انجام واکنش آنزیمی با تری فنیل تترازولیوم کلراید به رنگ قرمز آجری در می آیند [۵]. در نهایت ، اندازه و درصد نواحی انفارکته و نواحی غیر انفارکته با روش پلانیمتری کامپیوتری و با استفاده از دستگاه Data table همراه با نرم افزارLand Calc (شرکت آلدکس انگلستان) اندازه گیری شد [۱۲].

کلیه داده ها بصورت Mean±SEM بیان شدند. داده های جمع آوری شده به کمک نرم افزار آماری SPSS (نسخه نه) و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (با پس آزمون LSD) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. مقادیر ($p<0.05$) معنی دار تلقی گردید

یافته ها

نتایج مربوط به اثرات اتوموکسیر ورانولازین برروی حجم ناحیه در معرض خطر ایسکمی (Risk Zone) ، حجم ناحیه انفارکته و درصد اندازه انفارکت در قلب ایزوله رت در جدول ۱ خلاصه شده اند. همان گونه که در جدول مذکور و شکل شماره ۱ نیز دیده می شود ، اتوموکسیرو رانولازین موجب کاهش کاملا" معنی داری در اندازه انفارکت قلب ایزوله رت های گروه های تست در مقایسه با گروه کنترل گردیدند. اندازه انفارکت درگروه کنترل ۲/۹±٤۶/۳ درصد بود اما در گروه تحت درمان با اتوموکسیر به ۵±۲۰/۹ درصد کاهش یافت ($p<۰/۰۰۱$). اتوموکسیر همچنین حجم ناحیه انفارکته را از۱۸±۲۱۵ میلی مترمکعب (کنترل) به ۲۵±۱۰۱ میلی مترمکعب کاهش داد ($p<۰/۰۰۱$).

پرفیوژن کربس حاوی رانولازین کاهش بیشتری در اندازه انفارکت ایجاد نمود به طوری که مقدار آن در مقایسه با کنترل حدود ۶۵ درصد کاهش یافت ($p<۰/۰۰۱$). همچنین رانولازین حجم ناحیه انفارکته را از مقدار کنترل به ۱۷±۶۹ میلی مترمکعب کاهش داد ($p<۰/۰۰۱$). مقایسه اثرات بین اتوموکسیر ورانولازین بر روی Risk Zone ، حجم ناحیه انفارکته و اندازه انفارکت با یکدیگر تفاوت آماری معنی داری نشان نداد (جدول ۱). برای حصول اطمینان از یکنواختی القای ایسکمی ناحیه ای ، حجم Risk Zone نیز در کلیه گروه ها با یکدیگر مقایسه گردید که در این مورد هم تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱).

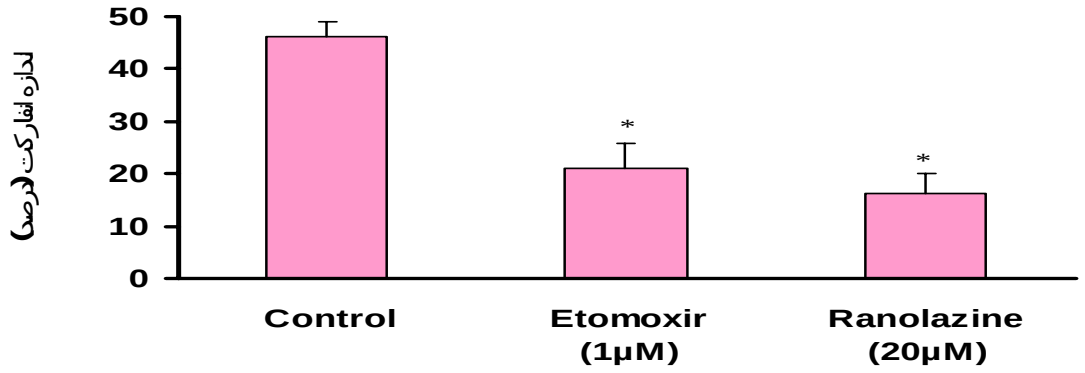
www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: مقایسه اثرات مصرف Etomoxir (۱ میکرومول) و Ranolazine (۲۰ میکرومول) بر روی حجم ناحیه در معرض خطر ایسکمی (Risk zone volume)، حجم ناحیه انفارکته (Infarcted volume) و اندازه انفارکت درقلب ایزوله رت متعاقب ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن

گروه	تعداد رت	حجم ناحیه در معرض خطر $(mm)^3$	حجم ناحیه انفارکته $(mm)^3$	درصد اندازه انفارکت
کنترل	۶	۳۹±٤۷۵	۱۸±۲۱۵	۲/۹±٤۶/۳
Ranolazine (۲۰ میکرومول)	۶	٤۳±٤۱۶	*۱۷±۶۹	*۳/۶±۱۶/٤
Etomoxir (۱ میکرومول)	۶	۱۷±٤۸۶	*۲۵±۱۰۱	*۵/۰±۲۰/۹

داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند. * معادل $p< 0.001$ در مقایسه با کنترل.



شکل ۱. مقایسه اثرات مصرف Etomoxir (۱ میکرومول) و Ranolazine (۲۰ میکرومول) برروی اندازه انفارکت قلب ایزوله رت متعاقب ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه رپرفیوژن. داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند. (تعداد رت در هر گروه =۶ عدد). * معادل $p< 0.001$ در مقایسه با کنترل.

بحث

پدیده I/R در میوکارد منجر به آسیب های جدی قلبی شده و به دنبال آن اختلال در عملکرد قلب دیده می شود. عقیده بر این است که تجویز عوامل تعدیل کننده آسیب های سلولی می توانند عملکرد قلب را تحت تاثیر قرار دهند [۱٤]. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که پرفیوژن محلول کربس حاوی ۲۰ میکرومول رانولازین و ۱ میکرومول اتوموکسیر هر دو موجب کاهش کاملا معنی داری در حجم ناحیه انفارکته و اندازه انفارکت قلب ایزوله رت های گروه های تست در مقایسه با گروه کنترل می شوند. مقایسه بین گروه های دریافت کننده اتوموکسیر و رانولازین با یکدیگر، تفاوت آماری معنی داری در کاهش حجم ناحیه انفارکته و اندازه انفارکت نشان نداد. اثرات اتوموکسیر بر روی اندازه انفارکت به صورت کامل درک نشده و گزارشات بسیار کمی در این مورد وجود دارد. در یک مطالعه، کاربرد مزمن دوز های کم اتوموکسیر منجر به حفظ و بهبود عملکرد مکانیکی میوکارد قلب رت متعاقب انفارکتوس میوکارد شد. نویسندگان مقاله فوق پیشنهاد کرده اند که این اثر احتمالا مربوط به نقش اتوموکسیر در رشد قلب و همچنین تقویت قدرت انقباضی آن است [٤]. در مطالعه تارکانی[1] و راپ[2] پرفیوژن اتوموکسیر به قلب نارسا و هیپرتروفیک رت منجر به کاهش مصرف اکسیژن قلبی و بهبود اندکس های عملکرد بطن چپ گردید [۱۵]. از آنجایی که اتوموکسیر با مهار آنزیم CPT-I از ورود اسیدهای چرب به داخل میتوکندری جهت بتا اکسیداسیون

[1] Turcani
[2] Rupp

www.SID.ir

Archive of SID

ممانعت می کند [۲] لذا در میان مکانیسم های مختلف پیشنهاد شده برای اثرات محافظتی آن، تولید ATP مورد نیاز سلول های قلبی با استفاده از سایر سوبستراها از جمله افزایش متابولیسم گلوکز مهمتر به نظر می رسد [۳]. این اثر، خود منجر به کاهش تولید اسید لاکتیک، کم شدن تجمع لاکتات و جلوگیری از آثار منفی آن ها در قلب ایسکمیک می شود [۱۶].

با وجود برخی تفاوت های متدولوژیک در مدت زمان ایسکمی و رپرفیوژن و دوزهای بکاررفته ، نتایج حاصل از مطالعه حاضر با یافته های تحقیقات قبلی در مورد اثرات رانولازین بر روی اندازه انفارکت در شرایط ایسکمی کوتاه مدت مطابقت دارد. هارا[1] و همکاران، اثرات محافظت قلبی رانولازین را در شرایط هیپوکسی و ایسکمی کوتاه مدت خفیف تا متوسط نشان داده اند [۸]. همچنین در مطالعه ای بر روی رت ها در شرایط ۲۵ دقیقه ایسکمی ناحیه ای و ۲ ساعت رپرفیوژن، مصرف رانولازین (۳۰ دقیقه قبل از ایسکمی با دوز بولوس ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم به همراه انفوزیون وریدی دارو با دوز ۹/۶ میلی گرم بر کیلوگرم در ساعت) موجب کاهش معنی داری (۳۳٪) در اندازه انفارکت گردید [۵].

در مطالعه دیگری بر روی سگ های بیهوش در مدت زمان ۹۰ دقیقه ایسکمی و ۱۸ ساعت رپرفیوژن، دارو قادر به کاهش معنی دار در اندازه انفارکت نگردید (p=۰/۶۰۳). این نتایج حاکی از آن است که مصرف رانولازین نمی تواند اندازه انفارکت را در شرایط ایسکمی و رپرفیوژن طولانی مدت کاهش دهد [۱۷]. برخی یافته ها نشانگر این هستند که اثرات ضد آنژینی و ضد ایسکمی رانولازین بدون بوجود آمدن تغییرات واضح در فاکتورهای همودینامیک قلب (نظیر تعداد ضربانات قلبی، فشار خون و قدرت انقباضی) ایجاد می شوند [۳، ۸ ، ۲۰-۱۸] . لذا به نظر می رسد خواص فارماکولوژیک رانولازین متفاوت از نیترات ها ، بتا بلوکرها و مهار کننده های کانال های کلسیمی می باشد[۳ ، ۸ ، ۱۸، ۲۰] .

رانولازین با مهار مسیر بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری سلول های قلبی از متابولیسم چربی ها و تولید انرژی از آن ها جلوگیری می کند ولی در عین حال از اثرات محافظتی مهمی در قلب برخوردار است که ظاهرا عمده این اثرات محافظتی ناشی از فعال شدن آنزیم پیروات دهیدروژناز (PDH) و متعاقبا تحریک متابولیسم گلوکز در میوسیت ها می باشد [۷-۵].

با افزایش متابولیسم گلوکز در این شرایط تولید مقادیر مورد نیاز ATP برای عملکرد سلولی فراهم شده و از طرف دیگر از تجمع متابولیت های مضر متابولیسم واسطه قندها مانند لاکتات و ایجاد اسیدوز جلوگیری می گردد [۵، ۱۱] . هر چند مکانیسم اثر دقیق رانولازین به خوبی روشن نشده است [۲۰،۷] اما یکی دیگر از مکانیسم های اثر رانولازینمربوط به مهار انتخابی جریان یون های سدیم و متعاقبا کاهش غلظت داخل سلولی کلسیم وابسته به سدیم در زمان ایسکمی و رپرفیوژن می باشد [۲۱]. یافته های حاصل از این مطالعه بیانگر اثرات محافظتی اتوموکسیر و رانولازین بر روی قلب ایزوله رت ها در شرایط I/R به صورت کاهش اندازه انفارکت است ولی انجام آزمایشات تکمیلی می تواند به شناسایی هر چه بهتر اثرات این داروها و مکانیسم های مربوطه کمک نماید.

نتیجه گیری

این مطالعه، وجود اثرات محافظتی اتوموکسیر و رانولازین بر علیه آسیب های ناشی از I/R را به صورت کاهش اندازه انفارکت نشان داد بدون آن که تفاوت آماری محسوس و معنی داری در اثرات با یکدیگر داشته باشند. به نظر می رسد که اتوموکسیر و رانولازین عمدتا با افزایش غیرمستقیم اکسیداسیون گلوکز در زمان ایسکمی و رپرفیوژن موجب بهبود عملکرد قلب و کاهش اندازه انفارکت می شوند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

[1] Hara

www.SID.ir

Archive of SID

در تـأمین هزینـه هـای مـالی اجـرای ایـن پـژوهش سپاسگزاری می نماید.

References

1- Inglis S. Stewart S. Metabolic therapeutics in angina pectoris: History revisited with perhexiline. Eur J Cardiovasc Nurs. 2006 Jun; 5(2): 175-84.
2- Baetz D. Bernard M. Pinet C. Tamareille S. Chattou S. El Banani H, et al. Different pathways for sodium entry in cardiac cells during ischemia and early reperfusion. Mol Cell Biochem. 2003; 242(1): 115-20.
3- 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.
4- Gunther, J. Wagner K. Theres H. Schimke I. Born A. Scholz H, et al. Myocardial contractility after infarction and carnitine palmitoyltransferase I inhibition in rats. Eur J Pharmacol. 2000;406(1):123-26.
5- 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): 105-10.
6- MacInnes A. Fairman DA. Binding P. Rhodes J. Wyatt MJ. Phelan A, 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.
7- Cairns JA. Ranolazine: Augmenting the Antianginal Armamentarium. J Am Col Cardiol. 2006; 48(3): 576-78.
8- 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.
9- Gralinski MR. Chi L. Park JL. 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: 141–8.
10- Allely MC. Alps BJ. Prevention of myocardial enzyme release by ranolazine in a primate model of ischaemia with reperfusion. Br J Pharmacol. 1990; 99: 5–6.
11- Essop MF. Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. Eur Heart J. 2004 Oct;25(20):1814-21.
12- Hausenloy JD, Maddock LH, Baxter FG, Yellon MD. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning. Cardiovasc Res. 2002; 55: 534-43.
13- De Jonge R. Out M. Maas JW. De Jong WJ. Preconditioning of rat hearts by adenosine A1 or A3 receptor activation, Eur J Pharmacol. 2002; 441: 165-72.
14- 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: 21–9.
15- Turcani M. Rupp H. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart. Circ. 1997; 96(10): 3681-6.
16- Ford DA. Alterations in myocardial lipid metabolism during myocardial ischemia and reperfusion. Prog Lipid Res. 2002; 41(1) 6-26.
17- 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 Dec; 24(6): 921-8.
18- Morin D. Hauet T. Spedding M. Tillement JP. Mitochondria as target for antiischemic drugs, Adv Drug Deliv Rev. 2001; 49: 151–74.
19- Rousseau MF. Pouleur H. Cocco G. Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. Am J Cardiol. 2005 Feb 1;95(3):311-6.
20- Siddiqui MA. Keam SJ. Spotlight on ranolazine in chronic stable angina pectoris, Am J Cardiovasc Drugs. 2006; 6(5): 357-9.
21- 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 Dec; 11(4):249-55.

www.SID.ir