

تأثیر آملودیپین بر غلظت بافتی اندوتلین در شریان کاروتید خرگوش های دریافت کننده رژیم غذایی با کلسترول بالا

دکتر مصطفی محمدی* ، فریبا میرزایی** ، دکتر ایرج صالحی***

دریافت : ۸۶/۳/۲۹ ، پذیرش : ۸۶/۱۰/۴

چکیده:

مقدمه و هدف: اندوتلین -۱ در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروزیس دخالت دارد. از آنجا که در عروق آترواسکلروتیک تغییرات مشخص و بارز سلولی با اختلال در روند انتقال یونهای کلسیم همراه است به نظر می رسد داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم می توانند در آهسته کردن روند آترواسکلروزیس موثر باشند. بهمین منظور این مطالعه با هدف تعیین تأثیر آملودیپین بر غلظت بافتی اندوتلین در شریان کاروتید خرگوش های دریافت کننده رژیم غذایی با کلسترول بالا انجام گرفت.

روش کار: این مطالعه از نوع تجربی مداخله گر بود که در آن ۳۶ خرگوش سفید نر از نژاد نیوزیلند را به چهار گروه تقسیم نمودیم: گروه کنترل، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین ، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول (کلسترول ۲٪) و گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین .

نتایج: مقادیر کلسترول و تری گلیسیرید در گروه رژیم پر کلسترول نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت ($P < 0.01$). مصرف آملودیپین در هشت هفته موجب کاهش معنی داری ($p < 0.01$) در غلظت اندوتلین -۱ پلازما در هر دو گروه کلسترول + آملودیپین و گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل و رژیم پر کلسترول گردید. مصرف آملودیپین موجب کاهش معنی داری در غلظت بافتی اندوتلین -۱ شریان کاروتید گروه کلسترول در مقایسه با گروه کنترل گردید ($p < 0.01$) .

نتیجه نهایی: رژیم پر کلسترول ، موجب افزایش سطح اندوتلین پلازما و بافت شریان کاروتید گردید. میزان اندوتلین پلازما و بافت شریان کاروتید با مصرف آملودیپین در شرایط رژیم پر کلسترول کاهش یافت. در نتیجه مصرف آملودیپین ممکن است موجب اثرات مثبت در پاتولوژی بیماری آترواسکلروز شریان کاروتید گردد.

/ / / :

مقدمه :

به عنوان یکی از عوامل مهم در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروزیس مطرح می باشد (۲). اندوتلین که در سال ۱۹۸۵ توسط یاناگیزاوا (Yanagisawa) و ماساکای (Masaki) کشف گردیده است یک فاکتور منقبض کننده عروقی است که از اندوتلیوم آزاد می گردد و محل اصلی سنتز آن بیشتر سلولهای اندوتلیال میباشد. انواع اندوتلین که شامل نوع ۱، ۲ و ۳ می باشد همگی دارای ۲۱ اسید آمینه بوده و فقط از نظر چند اسید آمینه با هم اختلاف دارند که در میان آنها اندوتلین -۱

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 می شود و به تدریج به صورت پلاکهای آترواسکلروزی تظاهر پیدا می کند که عوارض متعددی از جمله انواع بیماریهای قلبی عروقی را بدنبال خواهد داشت. افزایش غلظت اندوتلین -۱

* دانشیار گروه فیزیولوژی مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز (m.mohammadin@yahoo.com)

** کارشناس ارشد فیزیولوژی مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

*** عضو هیأت علمی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

سلول و افزایش آزادی کلسیم از ذخایر داخل سلولی مانند رتیکیلوم سارکو پلاسمیک ومیتوکندری به مدت ۶۰-۳۰ دقیقه میشود (۱۴). با توجه به این که برخی از فرآیندهای التهابی و سلولی، مانند ورود ماکروفاژها، اکسیداسیون لیپدها و پرولیفراسیون سلولهای عضله صاف (۱۵) با اختلال در هومئوستازیس کلسیم و تغییر در نفوذ پذیری غشایی کلسیم توسط کلاسترول در ارتباط هستند، نقش احتمالی CCBs به عنوان مواد آنتی اسکروتیک مورد سوال قرار گرفته است (۱۳). با توجه به این نکته که 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. سوال این است که آیا CCBs ها می توانند با کاهش اسپاسم عروقی، نقش مهمی در کاهش وقوع ایسکمی داشته باشند (۱۶).

مطالعه ای در گذشته نشان داده است که میزان ET-1 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 آواسپاسم و پیشرفت فرایند آترواسکلروزیس مضر باشد (۱۷).

شریانهای کاروتید از جمله عروقی هستند که همراه با شریان های کرونری دچار آترواسکلروز می شود. پیشرفت آترواسکلروز منجر به اختلال در روند خون رسانی به مغز گشته و تنگ کننده های عروقی مختلف از جمله اندوتلین در این شریانها افزایش می یابد که در نهایت به پیشرفت آترواسکلروز کمک نماید (۲، ۱۸).

با توجه به مطالب فوق در این مطالعه اثر یک داروی بلوکه کننده کانال کلسیم به نام آملودیپین که نسبت به سایر داروهای این گروه از عوارض جانبی کمتری برخوردار بوده و بعلاوه ویژگی خاص ساختمان خود بصورت تک دوز روزانه مورد استفاده قرار می گیرد، بر غلظت بافتی ET-1 شریان کاروتید خرگوش دریافت کننده رژیم آتروژن مورد بررسی قرار گرفته تا نقش احتمالی آن در جلوگیری از آترواسکلروز تعیین گردد.

روش کار:

این مطالعه از نوع تجربی مداخله گر بود. تعداد ۳۶ خرگوش سفید نر از نژاد نیوزیلند، با وزن $2/200 \pm 0/79$ کیلوگرم، به صورت تصادفی انتخاب شده و در چهار گروه

(1- Endothelin) نسبت به بقیه از غلظت بالاتری برخوردار است (۳، ۴). اثرات فیزیولوژیک و بیولوژیک شناخته شده ET-1 عبارتند از هومئوستازیس سیستمیک و موضعی مانند تنظیم جریان، حجم، فشار و ویسکوزیته خون. هومئوستازیس حجم کلیوی نظیر تنظیم جریان خون کلیه، ترشح آب و الکترولیت ادرار. هومئوستازیس قلبی عروقی مانند تنظیم برون ده قلبی، جریان خون کرونری، خاصیت اینوتروپ و کروونوتروپ مثبت (۵). همچنین اثرات فیزیولوژیک دیگر آن عبارتند از اثرات میتوژنیک بر روی سلولهای صاف عضلانی عروق (۶) و تحریک هیپرتروفی و هیپرپلازی و پرولیفراسیون آنها (۷، ۸) و غیره که برخی از این اعمال وابسته به کلسیم می باشند.

امروزه ثابت شده است که فرایند آترواسکلروزیس یک فرآیند التهابی است که موجب تجمع سلولهای تک هسته ای خون (ماکروفاژی)، مهاجرت و پرولیفراسیون سلولهای عضلانی صاف و تشکیل بافت فیروز می شوند و سرانجام پلاک های اولیه آترواسکلروزیس را بوجود می آورند و چون تعدادی از این فرآیندهای التهابی و سلولی در اثر اختلال در هومئوستازیس کلسیم ایجاد می شوند، از این رو نقش احتمالی بلوکه کننده های کانال کلسیم بعنوان مواد آنتی اسکروتیک مورد توجه قرار گرفته است (۹، ۱۰).

داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم یا CCBs (Calcium Channel Blockers) در سه گروه طبقه بندی شده اند. ۱- دی هیدروپیریدینی ها مانند آملودیپین و نیفدپین ۲- فنیل آلکیل آمین ها مانند بپریدیل و وراپامیل ۳- بنزوتیازپین ها مانند دپلتیازم. از آنجا که ساختمان آملودیپین موجب افزایش عمر دارو در بدن و در نتیجه مصرف تک دوز آن در روز می شود به عنوان داروی انتخابی مصرفی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته است (۱۱).

جزئیات مکانیسمی که طی آن ET-1 پاسخ داخل سلولی را القاء می کند ناشناخته است (۱۲). در یک بررسی، با افزودن ET-1 به محیط کشت سلولهای عضلانی صاف عروق از جمله آئورت، مشاهده شد که میزان یون کلسیم داخل سلولی، در غیاب کلسیم خارج سلولی، افزایش یافته است. بنابر این نتیجه گرفتند ET-1 موجب افزایش سطح داخل سلولی کلسیم می شود (۱۳). سایر بررسی های سلولی مشابه نیز پیشنهاد دادند که افزایش سطح اندوتلین موجب افزایش جریان کلسیم به داخل

۹ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل با رژیم غذایی معمولی، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم آتروژن (کلسترول ۰/۲٪)، گروه دریافت کننده رژیم آملودیپین به همراه داروی آملودیپین

رژیم غذایی و دارویی: به مدت هشت هفته (۹)، گروه اول و دوم از رژیم غذایی معمولی (مقدار کالری ۲۷۰ کیلو کالری به ازای یک کیلو گرم، پروتئین ۱۸ درصد، لیزین ۰/۶ درصد، میتیونین و سیستین ۰/۷ درصد، کلسیم ۰/۹ درصد، فسفر ۰/۴ درصد، کلرور سدیم ۰/۵ درصد، چربی ۱۲ درصد، فیبر ۱۲ درصد به اضافه مکمل ها و ویتامین ها) گروه سوم و چهارم از رژیم غذایی پرکلسترول که پودر آن از شرکت مرک آلمان تهیه شده بود و به میزان ۲٪ با غذای روزانه آنها مخلوط می شد دریافت می کردند همچنین 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 به 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 سنجش غلظت اندوتلین پلاسمایی و تعیین سطح کلسترول و تری گلیسرید سرمی از ورید اجوف تهیه شد. (اندوتلین خون نشان دهنده مقدار آن در گردش خون و تاثیر برروی تمام عروق خونی با توجه به نوع گیرنده های آن می باشد.) سپس حیوانات بادوز بالای پنتوباریتال کشته شده و نمونه های بافتی از شریان کاروتید به منظور اندازه گیری اندوتلین بافتی تهیه شد.

روشهای آماری: جهت مقایسه و تشخیص معنی دار بودن تفاوت بین گروههای مورد آزمایش با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و برای مقایسه داخل گروهی از مقایسه چند گانه پست هاک (Tukey) استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد نشان داده شد و برای آنالیز آماری از برنامه های Excel و SPSS استفاده گردید. مقادیر $p < 0/01$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

همان گونه که انتظار می رفت پس از رژیم پرکلسترول افزایش معنی داری در سطح کلسترول سرم در گروه پر کلسترول مشاهده گردید ($P < 0/01$). 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 آملودیپین کاهش یافته بود. با مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول + آملودیپین، مشخص شد که از نظر سطح کلسترول، بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود دارد ($P < 0/01$) و سطح آن در گروه کلسترول + آملودیپین، کاهش معنی داری یافته است. بین گروه آملودیپین و گروه کلسترول + آملودیپین نیز اختلاف معنی دار بود ($P < 0/01$). مقایسه بین گروهی نشان داد که از نظر میزان تری گلیسرید خون، بین گروهها اختلاف معنی داری وجود دارد ($P < 0/01$). در مقایسه داخل گروهی، نتایج حاکی از آن بود که گروه کلسترول و گروه کلسترول + آملودیپین از نظر تری گلیسرید، نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری دارند و بین دو گروه کلسترول و کلسترول + آملودیپین نیز اختلاف معنی دار است ($P < 0/01$). همچنین گروه کلسترول و کلسترول + آملودیپین نسبت به گروه آملودیپین افزایش معنی داری داشتند ($P < 0/01$). با مقایسه دو گروه کنترل و آملودیپین، مشخص شد که برخلاف کلسترول،

اندازه گیری اندوتلین بافتی: برای اندازه گیری میزان اندوتلین بافتی، بعد از جدا کردن شریان کاروتید و جدا کردن بافت چربی نمونه ها وزن گردید. سپس با مقدار مشخص محلول هموژنیزه (۲۰ mmol/l - اسید کلریدریک 1 mol/l اسید استیک) مخلوط شد و توسط دستگاه هموژنایزر (HOMO (4/R MIT هموژنیزه شدند. محلول هموژنیزه به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در دمای ۴ درجه سانتیگراد، سانتریفوژ شده و سوپرناتانت شفاف برداشته شده و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد منجمد گردید. سپس به مدت ۴۸ ساعت توسط دستگاه لیوفیلیزاتور (Christ Alpha 1-4)، لیوفیلیز و با استفاده از کیت اختصاصی اندوتلین

بحث:

هیپرکلسترولمی یکی از مهمترین ریسک فاکتورهای آترواسکلروزیس بوده و از طرفی مطالعات نشان داده اند که هیپرکلسترولمی تجربی، میزان اندوتلین پلاسما را افزایش می دهد (۱۹)، مشاهده شده است که استفاده از CCBs و مداخله با ورود کلسیم در مدل حیوانی تغذیه شده با رژیم پر کلسترول موجب کند شدن روند آترواسکلروزیس می شود و نقش احتمالی CCBs به عنوان مواد آنتی اسکروتیک مورد توجه قرار گرفته است. اثرات داروهای بلوک کننده کانال های کلسیمی بر روند آترواسکلروزیس در عروق حیوانات دریافت کننده رژیم غذایی پر کلسترول با داروهای دیگر این گروه نیز مورد مطالعه قرار گرفته و داروهای فوق همانند آملودیپین از پیشرفت ضایعات آترواسکلروز جلوگیری نموده اند (۲۰،۲۱).

یافته ها در خصوص اثر آملودیپین و سایر داروهای CCBs بر روند آترواسکلروزیس محدود بوده و این یافته ها بعضاً با همدیگر متضاد می باشند. برخی مطالعات انجام شده این داروها را بدون تاثیر در روند آترواسکلروزیس معرفی کرده اند (۱۵). در یک بررسی گزارش شده است که آملودیپین قادر به کاهش ضایعات آترواسکلروز به صورت معنی دار حتی با مصرف دوزهای هیپوتانسیو (۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم بمدت ۲۰ هفته) نمی باشد (۲۲). در بررسی مشابه دیگر با همان دوز دارو، نتایج دال بر کاهش روند آترواسکلروزیس در شریان کاروتید وبدون تاثیر در شریان کرونر بوده است (۲۳). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که آملودیپین قادر به کاهش سطوح آترواسکلروتیک در میمون های تغذیه شده با رژیم غذایی پر کلسترول می باشد، اگرچه اثرات مشاهده شده با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشته است (۲۴). گزارشات متضادی مبنی بر تاثیر آملودیپین در مهار روند آترواسکلروزیس در مدل های حیوانی غیر دیابتی موجود می باشد (۲۵،۲۶). تفاوت های موجود می تواند بدلیل استفاده از مدل های حیوانی متفاوت در مطالعات باشد.

نتایج یک مطالعه کلینیکی بر روی موارد انسانی بر روی پیشرفت تشکیل پلاک در شریان کرونری بیماران نشان داده است که مصرف آملودیپین باعث مهار روند آترواسکلروز می گردد (۲۷). یکی از عوامل پاتوژنز در بیماری آترواسکلروز عدم تعادل در فاکتورهای تنگ کننده

از نظر تری گلیسیرید بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت ($P < 0/01$) و میزان آن در گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود (جدول ۱).

جدول ۱: مقدار کلسترول و تری گلیسیرید سرم در چهار گروه مورد مطالعه بر حسب (mg/dl).

تری گلیسیرید	کلسترول	
۹۵/۵۰ ± ۱/۷	۴۹/۱۶ ± ۰/۶	کنترل
۸۱ ± ۰/۵	۴۰/۳۳ ± ۰/۸	آملودیپین
۴۴۶/۶۶ ± ۲/۵۶	۸۶۰/۳۳ ± ۰/۶	کلسترول
۱۳۸/۶۶ ± ۱/۸۳	۵۲۴/۵۰ ± ۵/۸	کلسترول+آملودیپین

مقادیر به صورت میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± SEM) بیان شده اند.

نتایج حاصله از اندازه گیری سطح اندوتلین پلاسما نشان داد که گروه کنترل و گروه آملودیپین نسبت به هم اختلاف معنی داری داشتند ($P < 0/01$) و بین گروه کنترل و کلسترول نیز اختلاف معنی دار بود ($P < 0/01$) ولی بین گروه کنترل و گروه کلسترول + آملودیپین اختلاف معنی داری وجود نداشت. هرچند 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 ($P < 0/01$). با مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول + آملودیپین، مشخص شد که بین این دو گروه نیز اختلاف معنی داری وجود داشت ($P < 0/01$).

مقایسه نتایج حاصل از اندازه گیری میزان اندوتلین بافتی در شریان کاروتید نشان داد که گروه کلسترول و کلسترول + آملودیپین افزایش معنی داری را نسبت به گروه کنترل و نیز نسبت به گروه آملودیپین نشان دادند ($P < 0/01$) ولی گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان نداد ($P < 0/01$). بین گروه کلسترول و کلسترول + آملودیپین نیز اختلاف معنی دار بود ($P < 0/01$) و میزان آن در گروه کلسترول + آملودیپین کاهش یافته بود (جدول ۲).

جدول ۲: مقدار اندوتلین پلاسما و بافتی در چهار گروه مورد مطالعه

اندوتلین بافتی Pg/100mg Tissue	اندوتلین پلاسما pg/ml	
۱/۵۹ ± ۰/۰۱	۰/۵۶ ± ۰/۰۱	کنترل
۱/۵۲ ± ۰/۰۴	۰/۳۹ ± ۰/۰۱	آملودیپین
۳۳/۱ ± ۱/۳۲	۰/۸ ± ۰/۰۴	کلسترول
۲۵/۴۱ ± ۱/۱۳	۰/۶ ± ۰/۰۱	کلسترول+آملودیپین

مقادیر به صورت میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± SEM) بیان شده اند.

منابع:

- Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 302: 801-9.
- Ihling C, Gobel HR, Lippoldt A, Wessels S, Paul M, Schaefer HE, et al. Endothelin-1-like immunoreactivity in human atherosclerotic coronary tissue: a detailed analysis of the Cellular distribution of endothelin-1. *J Pathol.* 1996; 179: 303-8.
- Yanagisawa M. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1998; 332: 411-415.
- Masaki T. Historical review: Endothelin. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25(4):219-24
- 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.
- Fujitani Y, Ninomiya H, Okada T, Urade Y, Masaki T. Suppression of endothelin-1-induced mitogenic responses of human aortic smooth muscle cells by interleukin-1 beta. *J Clin Invest* 1995; 95(6): 2474-82.
- Weissberg PL, Withered C, Davenport AP, Hesketh TR, Metcalf JC. The endothelin peptides endothelin -1, endothelin -2, endothelin -3 and sarafotoxin s6b are co-mitogenic with platelet-derived growth factor for vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1990; 85(3): 257-262.
- 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.
- Akira K, Amano M, Okajima F, Hashimoto T, Oikawa S. 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.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241.
- Henry PD. Atherosclerosis, calcium and calcium antagonists. *Circulation* 1995; 72: 456-459.
- 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

عروقی می باشد که در این میان افزایش اندوتلین-۱ ممکن است در توسعه و پیشرفت آترواسکلروزیس نقش مهمی داشته باشد. بطوری که بلوک گیرنده های اندوتلین-۱ باعث کاهش تشکیل صدمات آترواسکلروزی در مطالعات تجربی شده است. گزارش افزایش بیان ژن اندوتلین-۱ در نواحی دارای اختلالات آتروماتوز نشان دهنده نقش این ماده در توسعه آترواسکلروز است (۲۶،۲۸). لذا با توجه به یافته های فوق اهمیت سیستم آندوتلین و گیرنده های آن در پیشرفت بیماری آترواسکلروز مشخص می باشد. در مطالعه حاضر آملودیپین میزان اندوتلین پلاسما را بدون توجه به نوع رژیم نرمال یا پرکلسترول کاهش داد. در رابطه با تاثیر آملودیپین بر اندوتلین بافتی فقط در شرایط رژیم پرکلسترول، سطح اندوتلین کاهش یافت و در شرایط رژیم نرمال، آملودیپین تاثیری بر اندوتلین بافتی نداشت که موافق با نتایج سایر مطالعات انجام شده با داروهای بلوک کننده کانال های کلسیمی بوده است (۲۹،۳۰).

در مورد مکانیسم تاثیر آملودیپین در عروق نشان داده شده است که آملودیپین با بلوک کردن کانالهای کلسیم باعث تضعیف عملکرد سیتوکینهای پیش التهابی و همچنین مهار سنتز کلاژن در سلولهای عضله صاف در عروق می گردد که موجب اثرات ضد التهابی شده و اثرات مفیدی در مهار روند آترواسکلروز دارد (۳۱) ضمناً آملودیپین موجب افزایش فعالیت (SOD) (Superoxid Dismutase) در خون و بافت آئورت شده و به این ترتیب با اثرات آنتی اکسیدانی در پیشگیری از آترواسکلروزیس می تواند نقش مهمی ایفا کند (۳۲،۳۳).

نتیجه نهایی:

با توجه به مطالعات اخیر در خصوص تاثیر مصرف آملودیپین در درمان روند آترواسکلروز و گزارش اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی این دارو (۳۱-۳۳) و همچنین نتایج مطالعه حاضر میتوان نتیجه گرفت در شرایط هیپرکلسترولمی، آملودیپین ممکن است با بلوک کردن کانالهای کلسیم و کاهش اندوتلین بافتی و پلاسما و مکانیسم های دیگر ناشی از بلوک کردن کانال های کلسیم از پیشرفت ضایعات آترواسکلروتیک جلوگیری نماید و در بهبود بیماری آترواسکلروز در شریان کاروتید مفید باشد.

14. 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.
15. Naylor WC. Review of preclinical data of calcium channel blockers and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (2) : 7-11.
16. Mason RP. Mechanism of stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine :review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165: 191-199.
17. 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.
18. Properzi G, Francavilla F, Bellini C, D'Abrazio P, Mangiacotti B, Ferri C, et al. Blood endothelin-1 levels before and after carotid endoarterectomy for atherosclerotic stenosis. *Atherosclerosis* 2001;154:137-140.
19. 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.
20. Suzuki J, Iwai M, Li Z, Li JM, Min LJ, Ide A, et al. Effect of combination of calcium antagonist, azelnidipine, and AT1 receptor blocker, olmesartan, on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Hypertens* 2005; 23(7):1383-9
21. Kyselovic J, Martinka P, Batova Z, Gazova A, Godfraind T. Calcium channel blocker inhibits Western-type diet-evoked atherosclerosis development in ApoE-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 ;315(1): 320-8.
22. Candido R, Allen TJ, Lassila M, Cao Z, Thallas V, Cooper ME, et al. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. *Circulation.* 2004 ;109(12):1536-42
23. Pitt B, Byington PR, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini J, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-1510.
24. Takai S, Jin D, Sakaguchi M, Muramatsu M, Ishii K, Kirimura K, et al. Comparative effects of candesartan and amlodipine in a monkey atherosclerotic model. *Hypertens Res.* 2004 ;27(7):517-22.
25. Kataoka C, Egashira K, Ishibashi M, Inoue S, Ni W, Hiasa K, et al. Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 ; 286(2):H768-74.
26. van de Poll SW, Delsing DJ, Wouter Jukema J, Princen HM, Havekes LM, et al. Effects of amlodipine, atorvastatin and combination of both on advanced atherosclerotic plaque in APOE*3-Leiden transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2003 ;35(1):109-18.
27. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 10;292(18):2217-25
28. Jones GT, van Rij AM, Solomon C, Thomson IA, Packer SG. Endothelin-1 is increased overlying atherosclerotic plaques in human arteries. *Atherosclerosis.* 1996 ;124(1):25-35.
29. Hirata Y, Eguchi S, Tsujino M. Effects of manidipine on DNA and protein syntheses in cultured vascular smooth muscle and endothelial cells and on proto-oncogene expression. *Blood Press Suppl* 1992;3:30-5
30. Sudano I, Virdis A, Taddei S, Spieker L, Corti R, Noll G, et al. Chronic treatment with long-acting nifedipine reduces vasoconstriction to endothelin-1 in essential hypertension. *Hypertens Res* 2006 ; 29(6): 457-66.
31. Roth M. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 83: 5478-5482
32. 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.
33. Yoshii T, Iwai M, Li Z, Chen R, Ide A, Fukunaga S, et al. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertension.* 2007;49(2):285-90