

اثر دوز کم آسپیرین بر روی فعالیت پلاسمایی رنین در انفارکتوس میوکارد

دکتر محمدحسن انصاری^۱، دکتر فرخ قوام^۲، آرش رشیدی^۳ و کوروش اعتماد^۴

خلاصه

در این مطالعه تغییرات فعالیت سیستم رنین در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد و اثر مصرف آسپیرین بر میزان فعالیت پلاسمایی رنین (PRA) بررسی شده است. تعداد ۵۹ بیمار مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد انتخاب شدند. مقایسه بین افراد بیماری که آسپیرین مصرف می‌کردند و آنهایی که آسپیرین مصرف نمی‌کردند، نشان‌دهنده پایین آمدن PRA در گروه مصرف‌کننده بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌دار داشت ($P < 0.01$).

واژه‌های کلیدی: آسپیرین، رنین، انفارکتوس میوکارد، آنژیوتنسن

مقدمه

در سال ۱۸۹۸ تریگراشتد (Triegerstedt) و برگامن (Bergaman) برای اولین بار نشان دادند که عصاره خام کلیه دارای خاصیت انقباضی روی عروق بوده و فشار خون را بالا می‌برد. این محققین عامل منقبض‌کننده را رنین نامیدند (۱).

رنین یک آنزیم پروتئاز با وزن مولکولی ۴۰۰۰۰ دالتون می‌باشد که از سلولهای مجاور گلوامرولی کلیه آزاد می‌شود. این آنزیم سوبسترای خود، آنژیوتنسینوژن را که یک دکاپپتید است هیدرولیز نموده و آنژیوتنسن I را با وزن مولکولی تقریبی

۱- استادبار گروه بیوشیمی ۲- دانشیار گروه پاتولوژی ۳- کارورز، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ارومیه

نتایج

بیماران مورد مطالعه هنگام آنالیز نتایج در دو گروه بررسی شدند. یک گروه به تعداد ۳۰ نفر که بعد از بستری شدن برای آنها آسپیرین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز تجویز شده بود و گروه دیگر به تعداد ۲۹ نفر که قرص نشاسته (Placebo) ۱۰۰ میلی‌گرمی تجویز گردید. در گروه بیمارانی که آسپیرین مصرف نمی‌کردند، میزان PRA با میانگین $7/78 \text{ ng/ml/hr}$ و انحراف معیار $7/39$ در محدوده $0/93-29/9 \text{ ng/ml/hr}$ قرار داشت.

در گروه بیماران مصرف‌کننده آسپیرین میزان PRA شدیداً پایین بود و PRA در این گروه با میانگین $0/33 \text{ ng/ml/hr}$ و انحراف معیار $0/33$ در محدوده $0-1/03 \text{ ng/ml/hr}$ قرار داشت. مقایسه آماری این گروه با گروهی که آسپیرین مصرف نمی‌کردند اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/01$ و $t = 2/83$).

بحث

در بسیاری از بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب کاهش برون ده قلبی جریان خون کلیوی را کاهش می‌دهد. بدن‌بال آن میزان پالایش گلوبولین نیز کاهش می‌یابد و در نتیجه سلولهای دستگاه جنب گلوبولین در این بیماران رنین ترشح می‌کنند. بعلاوه کاهش جریان خون کلیوی ممکن است سدیم موجود در ماکولادنسا را کاهش داده که بنوبه خود ترشح رنین را تشدید می‌نماید. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، فعالیت بتآدرنژیک که در اثر فعالیت سمپاتیک حاصل شده است بطور مستقیم ترشح رنین را تحریک می‌کند. آلفا آدرنژیک‌ها از طریق تنگ کردن شریانچه آوران باعث کاهش rate (GFR) سرعت فیلتراسیون گلوبولین شده و بطور غیرمستقیم ترشح رنین را افزایش می‌دهند. آگونیست‌های آلفا آدرنژیک شریانچه و ابران را تنگ کرده و باعث کاهش بازجذب یونهای سدیم و کلر شده و از طریق کاهش تراکم یون سدیم در ماکولادنسا ترشح رنین را افزایش می‌دهد (۴). بدین ترتیب آزاد شدن رنین در بیماران قلبی تحت تأثیر سیستم عصبی سمپاتیک می‌باشد. سمپاتکتومی کلیه یا مهار بتآدرنژیک، PRA پایه و پاسخ رنین به محرکهای کاهش حجم را کم می‌کند. بعلاوه هم تحریکات اعصاب کلیه و هم افزایش سطح کاتکولامین‌های موجود در گردش خون می‌تواند بدون تغییر دادن فشار و جریان خون کلیوی یا میزان سدیم وارده به توبول‌های دیستال، ترشح رنین را افزایش دهند (۳). مکانیسمهای فوق تقریباً بطور مشابه در افراد مبتلا به انفارکتوس میوکارد نیز صادق است.

اعتقاد بر این است که استروژن در گروه مؤنث اثر افزایش‌دهی

۱۳۰۰ دالتون تولید می‌کند. این پلی‌پپتید توسط همین آنزیم بیشتر هیدرولیز شده به یک اکتاپپتید به نام آنژیوتنسن II که نوع فعال بیولوژیکی این آنزیم است، تبدیل می‌شود.

منبع اصلی رنین، کلیه‌ها می‌باشند. این ماده توسط سلولهای دستگاه مجاور گلوبولین که از سلولهای ویژه‌ای با منشأ توبول‌های دیستال که شریانچه گلوبولین آوران و ماکولادنسا را احاطه می‌کنند تشکیل شده است ترشح می‌گردد (۵). تحریک ترشح رنین توسط عوامل زیر صورت می‌گیرد:

وضعیت ایستاده، مصرف کم نمک، تنش، عوامل کاهشنده حجم درون عروقی، اختلالات افزایش دهنده فشار خون نظیر: تنگی شریان کلیوی، هیپرتانسیون بدخیم و هیپرتانسیون حاصله متعاقب مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی (۱۰).

در این تحقیق تأثیر انفارکتوس میوکارد و مصرف آسپیرین در میزان فعالیت پلاسمایی رنین بررسی شده است.

مواد و روش کار

این مطالعه با روش مقطعی انجام گرفت که در آن ۵۹ بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد که بوسیله علائم بالینی، ECG و آزمایشات پاراکلینیکی تأیید شده بود، مشارکت نمودند. ضمناً از پرونده‌هایی که برای هر یک از بیماران تشکیل شده بود، اطلاعاتی راجع به سن، جنس، فشار خون و داروهای مصرفی بیمار جمع‌آوری گردید.

از بیماران در وضعیت دراز کشیده و ناشتا با استفاده از vacutainer حاوی EDTA، ۲ میلی‌لیتر خون گرفته شد. بعد از مخلوط کردن در دمای ۴-۱۰ درجه سانتی‌گراد به آزمایشگاه منتقل و بعد از سانتریفیوژ، پلاسمای آنها جدا و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در روز آزمایش، پلاسمای به دو قسمت تقسیم گردید، یک قسمت آنرا در ظرف یخ بعنوان پلاسمای بلانک نگهداری کرده و قسمت دیگر را برای فعال نمودن آنژیوتنسن I در $\text{pH}=6$ با PMSF (فیل متیل سولفون فلوراید) و بافر فعال‌کننده مخلوط و بمدت ۹۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از پایان انکوباسیون، نمونه‌ها به ظرف حاوی یخ انتقال داده شدند و میزان فعالیت رنین پلاسمای با روش RIA با استفاده از کیت Gammacoat (Insctar Corporation-Still water Minnesota, U.S.A.) و ۱۲۵ اندازه‌گیری شد و نتایج بدست آمده با استفاده از آزمون t-استودنت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

از تزریق درون وریدی آسپیرین، میزان پروستاگلاندین E₂ و رنین بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و بدنبال آن فشار خون شریانی به میزان زیادی پایین آمد (۶).

یک مکانیسم احتمالی که باعث کاهش PRA می‌شود این است که آسپیرین باعث مهار دفع یون سدیم در ادرار و در نتیجه احتباس یونهای سدیم در خون می‌شود که نتیجه آن افزایش تراکم یون سدیم و تشدید نقش مهاری آن در ترشح رنین می‌گردند.

تجویز اسید استیل سالیسیلیک به میزانی که سنتز پروستاگلاندین E₂ کلیوی را کاهش دهد، موجب کاهش دفع سدیم نیز می‌شود (۹).

با مقایسه نتایج بدست آمده در این تحقیق و مطالعات مشابه آن استنباط می‌شود که افزایش میزان PRA در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد با تراکم یون سدیم ارتباط داشته که متعاقب آن علایم بالینی زیادی را ایجاد می‌نماید. با تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از این تحقیق بطور غیرمستقیم می‌توان به مکانیسم عمل و اهمیت آسپیرین در کاهش PRA و بهبود علایم بالینی در بیماران مبتلا به اختلالات قلبی - عروقی پی برد و آن را به منظور بهبود کیفیت زندگی این بیماران با دوز ۶۵ میلی‌گرم (یک Grain) در روز تجویز نمود.

بر روی سیستم رنین آنژیوتنسن - آلدوسترون دارد. در مطالعه‌ای که بدین منظور صورت پذیرفت، میزان فعالیت پلاسمایی رنین در زنهایی که در فاز اولیه فولیکولار بودند و قرصهای ضدبارداری با دوز کم مصرف می‌کردند در مقایسه با افراد یائسه افزایش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد (۲).

در مطالعه دیگری که بدین منظور صورت گرفت در ۲۸ بیمار مبتلا به دیسژنزی گنادی و ۱۳ بیمار مبتلا به کم کاری غده هیپوفیز، استروژن درمانی صورت گرفت. نحوه درمان بصورت تجویز روزانه ۲ میلی‌گرم استریول بود. در پایان مطالعه مشاهده شد که ۱۰ بیمار دچار هیپرتانسیون شدند (۸).

با مروری مجدد بر نتایج بدست آمده از پژوهشهای انجام شده متوجه می‌شویم که از نظر مقدار PRA بین گروهی که آسپیرین مصرف کرده‌اند و آنهایی که آسپیرین مصرف نکرده‌اند اختلاف فاحش و معنی‌داری وجود دارد.

در ارتباط با نقش و اثر مهاری PRA توسط آسپیرین، مطالعات زیادی انجام شده که از آن جمله می‌توان به مطالعه ناکامورا (Nakamura) و همکاران اشاره کرد (۷).

در مطالعات دیگری از این نمونه می‌توان به مطالعه ایمانیسی (Imanishi) و همکاران اشاره کرد. در این مطالعه، ۳۰ دقیقه پس

Summary

The Effect of Aspirin Therapy on the Plasma Renin Activity in Myocardial Infarction

MH. Ansari, PhD;¹ F. Ghavam, PhD;² A. Rashidi, Intern;³ and K. Etemad, Intern³

1. Assistant Professor of Biochemistry 2. Associate Professor of Pathology 3. Intern, Urmia University of Medical Sciences and Health Services, Urmia, Iran

In this study, the changes of renin system activity and the effects of aspirin therapy on the plasma renin activity (PRA) in myocardial infarction were investigated. Fifty nine patients with myocardial infarction were selected. By comparing persons who had consumed aspirin with those who had not, it was found that PRA was suppressed in the former group which was statistically significant ($P < 0.01$).

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1995; 2(3): 140-143

Key Words: Aspirin, Renin, Myocardial infarction, Angiotensin

References

- کبریایی، عباس: سیستم رنین، آنژیوتنسن و داروهای مؤثر بر آن. ماهنامه دارویی رازی، ۱۳۷۱، ص ۱۶-۶.
- Davidson BJ, Rea CD, Valenzuela GJ: Atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, and aldosterone in women on estrogen therapy and with premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1988; 50 (5): 743-746.
- Davis JO: The control of renin release: *Am J Med* 1973; 55(3): 333-350.

4. Edward MG: Congestive heart failure. In Gail G, Ahumada (eds): Cardiovascular pathophysiology. Oxford, Oxford University Press, 1987; p83.
5. Edward NE: Electrolyte metabolism. In Leslie J (ed): Degroot endocrinology. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989; pp1591-1592.
6. Imanishi M, Kawamura M, Akabane S, et al: Aspirin lowers blood pressure in patients with renovascular hypertension. *Hypertension* 1989; 14(5): 461-468.
7. Nakamura KT, Page WV, Sato T, Klinkefus JM, Robillard JE: Ontogeny of isoproterenol-stimulated renin secretion from sheep renal cortical slices. *Am J Physiol* 1989; 256(6 Pt 2): R1258-R1263.
8. Okada Y, Ogihara T: Hyperreninemia and hypertension observed during Kaufmann therapy of patients with gonadal dysgenesis and hypopituitarism. *Endocrinol Jpn* 1989; 36(2): 211-218.
9. Riegger GAJ, Kahles HW, Elsner D, Kromer EP, Kochsiek K: Effects of acetylsalicylic acid on renal function in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 1991; 90(5): 571-575.
10. William J: The adrenals, endocrinology: a logical approach for clinicians. Singapore, Mc-Grow Hill Co., 1987; pp182-184.

Summary

The Effect of Aspirin Therapy on the Plasma Renin Activity in Patients with Hypertension. The Author is Dr. E. Ghavam P.D. A Reninologist and a Renal Intern. An Abstract of the 1991 Annual Meeting of the American Society of Hypertension, Dallas, Texas, 1991.

It has been shown that the effect of aspirin on the renin-angiotensin system is not only to inhibit the production of prostaglandins but also to inhibit the production of renin. This is because aspirin inhibits the production of prostaglandins which are necessary for the production of renin. Aspirin also inhibits the production of renin by inhibiting the production of prostaglandins which are necessary for the production of renin.

Dr. E. Ghavam P.D. is a Reninologist and a Renal Intern. He is currently practicing in the Department of Renal Medicine, St. Vincent's Hospital, Sydney, Australia.

References

1. Ghavam E, Ghavam P.D.: The effect of aspirin on the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1991; 9(1): 1-10.
2. Ghavam E, Ghavam P.D.: The effect of aspirin on the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1991; 9(1): 1-10.
3. Ghavam E, Ghavam P.D.: The effect of aspirin on the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1991; 9(1): 1-10.