

## Protective Effects of Enalapril on Reducing Sensorimotor Dysfunctions of Ischemic Stroke is enhanced by Its Combination with Alpha Tocopherol

Panahpour H<sup>1\*</sup>, Haghnejad Azar A<sup>1,2</sup>

1. Department of Physiology, School of medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

\* *Corresponding author.* Tel: +984533522085, Fax: +984533522082, E-mail: h.Panahpour @arums.ac.ir

Received: Oct 22, 2016      Accepted: Des 26, 2016

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Ischemic stroke has complex pathophysiology and its treatment with single neuroprotective drugs has so far failed. Combination therapy could produce amplified protective effects via different mechanisms. We examined the neuroprotective effects of enalapril and/or alpha tocopherol against sensorimotor dysfunctions of ischemic stroke.

**Methods:** Forty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into five groups (n=8): sham, control ischemic, enalapril (0.03 mg/kg), alpha tocopherol (30mg/kg) and enalapril plus alpha tocopherol treated groups. Transient focal cerebral ischemia (90 min) was induced by occlusion of the left middle cerebral artery that followed by 24 h reperfusion periods. Infarct volumes were detected by TTC coloring technique and sensorimotor dysfunctions investigated by rotarod, grip strength and hotplate tests.

**Results:** Induction of cerebral ischemia in the control group produced severe neurological sensorimotor deficits in conjunction with considerable cerebral infarctions. Compared with the enalapril or alpha tocopherol groups, the combined treatment significantly improved neurological motor and sensory functions ( $p=0.038$  and  $p=0.034$ , respectively) and also reduced the infarct volume ( $p=0.032$ ).

**Conclusion:** Administration of alpha tocopherol increased protective effects of enalapril. Enalapril combined with alpha tocopherol can produce an augmented protection against ischemic brain injury, and improvement in sensorimotor dysfunctions.

**Keywords:** Stroke; Enalapril; Alpha Tocopherol; Rat.

# افزایش اثرات محافظتی انالپرل در کاهش اختلالات حسی و حرکتی ناشی از سکنه مغزی با تجویز توام آن با آلفاتوکوفرول

حمداله پناهپور<sup>۱\*</sup>، عادل حق نژاد آذر<sup>۱،۲</sup>

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۲۲۰۸۵ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۲۲۰۸۳ پست الکترونیک: h.Panahpour@arums.ac.ir

## چکیده

**زمینه و هدف:** سکنه ایسکمیک مغزی پاتوفیزیولوژی پیچیده ای دارد و درمان‌های تک مداخله ای در کاهش عوارض آن موثر نبوده است. پیشنهاد شده است درمان‌های ترکیبی با داروهایی که مکانیسم‌های اثر متفاوتی دارند می‌تواند در این خصوص اثرات محافظتی تقویت شده ای ایجاد نماید. در این مطالعه اثرات تجویز انالپرل و آلفاتوکوفرول به تنهایی و توام بر اختلالات حسی و حرکتی ناشی از سکنه ایسکمیک مغزی مورد بررسی قرار گرفت.

**روش کار:** در این تحقیق ۴۰ سر موش صحرایی نر از نژاد Sprague-Dawley در پنج گروه (n=۸) شاهد، کنترل ایسکمیک، درمان با انالپرل، درمان با آلفاتوکوفرول و درمان با تجویز توام آنها مورد مطالعه قرار گرفتند. ایسکمی موضعی مغز به مدت ۹۰ دقیقه با استفاده از تکنیک انسداد شریان میانی مغز ایجاد شد و با ۲۴ ساعت دوره ریپرفیوژن ادامه پیدا کرد. اختلالات حسی و حرکتی با آزمون‌های صفحه داغ، روتارود و ارزیابی قدرت چنگ زدن حیوان مورد بررسی قرار گرفت. از تکنیک رنگ آمیزی برش‌های بافت مغزی با تری فنیل تترازیلیوم کلراید جهت تعیین حجم ضایعه مغزی استفاده شد.

**یافته ها:** وقوع ایسکمی در حیوانات گروه کنترل ایسکمیک اختلالات حسی و حرکتی شدیدی به همراه ضایعه قابل توجهی در نیمکره چپ مغز ایجاد کرد. تجویز انالپرل توام با آلفاتوکوفرول بطور معنی‌داری از تجویز هر کدام از آنها موثرتر بود و توانست اختلالات حسی و حرکتی را بهبود بخشد ( $p=0/038$  و  $p=0/034$  به ترتیب) و حجم ضایعه مغزی را به میزان بیشتری کاهش دهد ( $p=0/032$ ).

**نتیجه گیری:** یافته های این مطالعه نشان داد که تجویز آلفاتوکوفرول اثرات محافظتی انالپرل را افزایش داده و می‌تواند اثرات محافظتی تقویت شده ای را در کاهش حجم ضایعه مغزی ایجاد کرده و بطور موثرتری اختلالات حسی و حرکتی ناشی از سکنه ایسکمیک مغزی را بهبود بخشد.

**واژه های کلیدی:** سکنه مغزی، انالپرل، آلفاتوکوفرول، موش صحرایی

دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۰۱ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۰۶

## مقدمه

سکنه مغزی یکی از علل عمده مرگ و معلولیت در بسیاری از جوامع انسانی است [۱]. ترومبولیتیک درمانی تنها درمان پذیرفته شده در درمان سکنه مغزی حاد می‌باشد اما این روش در دوره زمانی محدودی در سه ساعت ابتدایی پس از وقوع سکنه

مغزی قابل استفاده می‌باشد [۲] و کمتر از ۵ درصد بیماران امکان برخورداری از این درمان را دارند [۳]. به دلیل پاتوفیزیولوژی پیچیده سکنه ایسکمیک مغزی و نقش عوامل متعددی چون تحریک کنترل نشده نوروژن‌ها، التهاب، اسیدوز، استرس اکسیداتیو و آپوپتوزیس در این روند پاتولوژیک درمان‌های تک

و آنتی اکسیدان‌ها بتواند اثرات موثرتری ایجاد کند. از این رو در این مطالعه اثرات درمان توام انالپرل با آلفاتوکوفرول بر اختلالات حسی و حرکتی ناشی از ایسکمی مغز و ضایعه مغزی ایجاد شده مورد بررسی قرار گرفته است.

### روش کار

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی از موش صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley با محدوده وزنی ۳۲۰-۲۸۰ گرم برای انجام آزمایشات استفاده شد. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص داشتند و در دمای  $23 \pm 1$  درجه سانتیگراد و دوره‌های روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. آزمایشات بر اساس آئین نامه تحقیقاتی کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل برای مطالعات حیوانی انجام شد. حیوانات با تزریق داروی کلرال هیدرات (400mg/kg, IP) بیهوش شدند و در طول جراحی با کمک سیستم فیدبکی کنترل دما، دمای بدن حیوانات در محدوده  $37 \pm 0.5$  درجه سانتیگراد حفظ شد.

### گروه بندی

حیوانات مورد مطالعه در پنج گروه (n=8) به شرح ذیل مورد مطالعه قرار گرفتند:

۱. گروه شاهد<sup>۱</sup>: جراحی ناحیه گردن و جداسازی شریان کاروتید چپ از بافت‌های اطراف بدون انسداد شریان میانی مغز.
۲. گروه کنترل ایسکمیک: انسداد شریان میانی مغز سمت چپ به مدت ۹۰ دقیقه و ۲۴ ساعت ریپرفیوژن.
۳. گروه ایسکمیک درمان با انالپرل: تزریق داخل صفاقی انالپرل با دوز 0.03mg/kg در آغاز ریپرفیوژن [۱۲،۱۰].

<sup>۱</sup> Sham

مداخله‌ای در این خصوص موثر نبوده‌اند [۴]. مطالعات متعددی پیشنهاد کرده‌اند که درمان ترکیبی و توام با داروهایی که مکانیسم‌های متفاوتی دارند می‌تواند اثرات محافظتی تقویت شده‌ای ایجاد کند [۵-۸]. همچنین پیشنهاد شده که درمان ترکیبی ممکن است علاوه بر کاهش دوز داروهای مورد استفاده شیوع اثرات جانبی آنها را نیز کاهش دهد [۹]. مطالعات قبلی نشان داده که مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین با انالپرل و کاهش تولید آنژیوتانسین دو میزان آسیب مغزی پس از وقوع سکته مغزی را کاهش می‌دهد [۱۰-۱۲]. این اثرات محافظتی با دوزهای غیرموثر بر فشار خون این دارو ایجاد شده و دوزهای بالاتر که فشار خون را کاهش دادند نتوانستند اثرات محافظتی بروز دهند [۱۳]. بنابراین کاربرد داروهای مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین چون انالپرل به دلیل اثرات کاهش دهنده فشار خون آنها در درمان سکته ایسکمیک مغز محدود می‌شود و ممکن است تجویز توام آنها با داروهای دیگر سبب تقویت اثرات مفید و محافظتی این داروها گردد.

تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت مغز یکی از مهمترین علل مرگ نوروها پس از وقوع ایسکمی مغزی می‌باشد [۱۴]. مطالعات در مدل‌های آزمایشگاهی اثرات محافظتی داروهای آنتی‌اکسیدان را تایید می‌کند و پیشنهاد شده که ترکیبات آنتی اکسیدان محدود زمانی درمانی طولانی‌تری داشته و در درمان ترکیبی توام با سایر داروها ممکن است موثر باشند [۹]. آلفاتوکوفرول ایزومر فعال ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی مطرح بوده و مطالعات قبلی نیز اثرات محافظتی برای آن پیشنهاد نموده است [۱۶،۱۵]. نظر به اهمیت و تاکید بر معرفی روش‌های درمان ترکیبی جدید در سکته ایسکمیک مغزی و نتایج مطالعات تک مداخله‌ای به نظر می‌رسد که درمان ترکیبی با مهارکننده‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین

مخصوص در داخل شریان کاروتید داخلی به سمت محل انشعاب شریان میانی مغز در حلقه ویلیس به جلو رانده شد و با سقوط جریان خون موضعی به کمتر از ۲۰ درصد مقدار پایه وقوع ایسکمی تایید شد. پس از ۹۰ دقیقه با خارج کردن نخ مخصوص از مسیر عروقی جریان خون دوباره در ناحیه ایسکمیک برقرار شد. پس از بخیه زدن ناحیه جراحی گردن و محل پروب حیوان به قفس انتقال می‌یافت.

#### ارزیابی اختلالات حسی و حرکتی نورولوژیک آزمون روتارود<sup>۱</sup>

برای ارزیابی تعادل حرکتی حیوانات مورد مطالعه از آزمون روتارود شتابی از ۵ الی ۴۰ دور در طی پنج دقیقه و ثبت زمان سقوط حیوان بر حسب ثانیه استفاده شد. تمامی حیوانات طی سه روز متوالی و برای ۹ مرتبه قبل از جراحی آموزش داده شدند. متوسط زمان تاخیر در سقوط حیوان از استوانه متحرک دستگاه روتارود در طی سه آزمون آخر به عنوان مقدار پایه ثبت شد. ۲۴ ساعت پس از پایان جراحی یا ایسکمی حیوانات برای سه مرتبه دیگر مورد آزمون قرار گرفته و متوسط زمان تاخیر در سقوط آنها محاسبه شد. نتیجه عملکرد تعادل حرکتی حیوانات بصورت درصد مقدار پایه بیان شد [۱۹] (شکل ۴).

#### آزمون قدرت چنگ زدن<sup>۲</sup>

آزمون ارزیابی قدرت چنگ زدن در پای جلوی سمت مقابل ضایعه (سمت راست) در حیوانات مورد مطالعه قبل از جراحی و مجدداً ۲۴ ساعت پس از ایسکمی انجام شد. برای ارزیابی تاثیر وقوع ایسکمی بر قدرت چنگ زدن در سمت مقابل ضایعه پای جلو سمت چپ به نحوی با چسب زخم بسته شد تا حیوان تنها با اندام مقابل قادر به چنگ زدن باشد. ثبت دیجیتال نتایج بر اساس گرم طی سه مرتبه متوالی انجام شده و میانگین نتایج به عنوان قدرت چنگ زدن هر حیوان

۴. گروه ایسکمیک درمان با آلفاتوکوفرول: تزریق داخل صفاقی آلفاتوکوفرول با دوز 30mg/kg در آغاز ریپرفیوژن [۱۶].

۵. گروه ایسکمیک درمان با هر دو دارو: تزریق داخل صفاقی انالپریل با دوز 0.03mg/kg و آلفاتوکوفرول با دوز 30mg/kg در آغاز ریپرفیوژن.

#### ثبت جریان خون موضعی مغز

در تمامی حیوانات جریان خون موضعی در نیمکره چپ مغز با استفاده جریان سنج لیزری ثبت شد. در فاصله بین چشم و گوش حیوان در سمت چپ برشی در پوست ایجاد شده و عضله تمپورال از محل اتصال آن به جمجمه جدا شد. گودال کوچک و ظریفی با استفاده از میکروموتور دریل بر روی استخوان گیجگاهی جمجمه (در موقعیت ۱ میلیمتر خلفی و ۵ میلیمتر جانبی نسبت به برگما) [۱۷] جهت استقرار نوک پروب ایجاد شد. ثبت مداوم جریان موضعی خون در لب تمپورال جمجمه از آغاز جراحی شروع شده و در طول دوره القاء ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون و تا پایان جراحی ادامه پیدا کرد. در لحظه وقوع ایسکمی کاهش جریان خون به زیر ۲۰ درصد مقادیر پایه به عنوان شاخص انسداد شریان میانی مغز و شروع دوره ایسکمی تلقی شد [۱۲].

#### ایجاد ایسکمی مغزی

ایسکمی موضعی مغز با انسداد شریان میانی مغز با استفاده از یک نخ مخصوص ایجاد شد [۱۸، ۱۰]. برای ایجاد ایسکمی، شریان میانی مغز با استفاده از تکنیک انسداد داخل عروقی بصورت موقت مسدود شد. برای اینکار از نخ نایلون (۰-۴ از نوع اتیلون ساخت شرکت اتیکون آلمان) پوشیده از سلیکون استفاده شد. شریان کاروتید مشترک و شاخه خارجی آن با گره نخ بخیه مسدود گردید. شریان کاروتید داخلی با استفاده از یک میکروکلمپ بطور موقت مسدود شده و نخ آماده شده با ایجاد برش کوچکی به داخل شریان کاروتید مشترک و سپس شاخه داخلی آن هدایت شد. پس از برداشتن میکروکلمپ نخ

<sup>1</sup> Rotarod Test

<sup>2</sup> Grip Strength Test

در نظر گرفته شد. آزمون ۲۴ ساعت پس از وقوع ایسکمی مجدداً سه مرتبه متوالی تکرار شده و میانگین آن به عنوان قدرت چنگ زدن حیوان پس از ایسکمی در نظر گرفته شد. توانایی قدرت چنگ زدن هر حیوان بصورت نسبت نتیجه پس از ایسکمی به مقدار پایه (قبل از جراحی) بیان شد [۲۰].

### آزمون صفحه داغ<sup>۱</sup>

برای ارزیابی عملکرد حسی حیوانات مورد مطالعه از آزمون صفحه داغ قبل از جراحی و ۲۴ ساعت پس از پایان دوره ایسکمی استفاده شد. حیوان بر روی صفحه داغ تا حرارت ۵۰ درجه سانتیگراد قرار گرفته و احساس درد حیوان بر اساس ثبت زمان تاخیر برای واکنش لیسیدن پاها ارزیابی شد. حیوان بلافاصله پس از بروز واکنش درد و یا عدم واکنش تا ۵۰ ثانیه از روی صفحه برداشته شد. اگر حیوانی تا ۵۰ ثانیه واکنشی نشان نمی داد برای جلوگیری از آسیب، حیوان از روی صفحه داغ برداشته شده و از مطالعه حذف می شد [۲۱] (شکل ۴).

### تعیین حجم ضایعه مغزی

۲۴ ساعت پس از پایان دوره ایسکمی، حیوان زیر بیهوشی عمیق کشته شد. مغز حیوان خارج شده و شش برش به ضخامت ۲ میلیمتر از مغز حیوان تهیه شد. برشها با غوطه ور شدن در محلول ۲ درصد تری فنیل تترازولیوم کلراید ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه رنگ آمیزی شد. پس از آن با استفاده از یک دوربین دیجیتال متصل به کامپیوتر از برشها تصویربرداری شد. با استفاده از نرم افزار آنالیز تصویر سطح ناحیه ضایعه و دو نیمکره در هر برش اندازه گیری شد و با کمک قالب تعریف شده در نرم افزار Excel حجم ضایعه مغزی ایجاد شده و درصد وقوع ضایعه ایسکمیک در نیمکره چپ مغز نسبت به کل حجم نیمکره محاسبه شد [۲۲، ۲۳].

### تجزیه و تحلیل آماری

برای آنالیز آماری نتایج از نرم افزار آماری Sigma stat و Excel استفاده شد. برای مقایسه نتایج از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس و آزمون تی استفاده شد و مقادیر  $p < 0.05$  معنی دار تلقی شد.

### یافته‌ها

#### ثبت جریان خون موضعی مغز

به دنبال وقوع انسداد شریان میانی مغز در حیوانات گروه‌های ایسکمیک جریان خون موضعی مغز به زیر ۲۰ درصد مقدار پایه کاهش پیدا کرد و در پایان دوره ۹۰ دقیقه ای ایسکمی تغییری نداشت. در پایان دوره ایسکمی و به دنبال خارج کردن نخ مخصوص از مسیر عروقی جریان خون بتدریج به نزدیک مقادیر پایه افزایش یافت. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه از این نظر وجود نداشت.

#### ارزیابی اختلالات حسی و حرکتی نورولوژیک

ارزیابی تعادل و هماهنگی حرکتی با آزمون روتارود و همچنین توانایی چنگ زدن در پای جلویی سمت مقابل ضایعه نشان داد که تمامی مداخلات درمانی اختلالات حرکتی ناشی از وقوع ایسکمی را در مقایسه با گروه کنترل بهبود داده اند اما درمان توام با انالپریل و آلفاتوکوفرول موثرتر بود و بطور معنی‌داری بهبود بیشتری در عملکرد حرکتی و تعادلی حیوانات در مقایسه با درمانهای تک مداخله ای ایجاد کرد ( $p = 0.013$  و  $p = 0.034$  به ترتیب، شکل ۱). ارزیابی عملکرد حسی حیوانات مورد مطالعه با آزمون صفحه داغ نشان داد که وقوع ایسکمی در حیوانات گروه کنترل زمان واکنش به درد را در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی‌داری افزایش داد ( $P = 0.025$ ). بررسی نتایج درمان‌های صورت گرفته حاکی از آنست که تنها درمان توام با انالپریل و آلفاتوکوفرول باعث بهبود عملکرد حسی شد و زمان واکنش به درد را بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ( $p = 0.039$ ، شکل ۲).

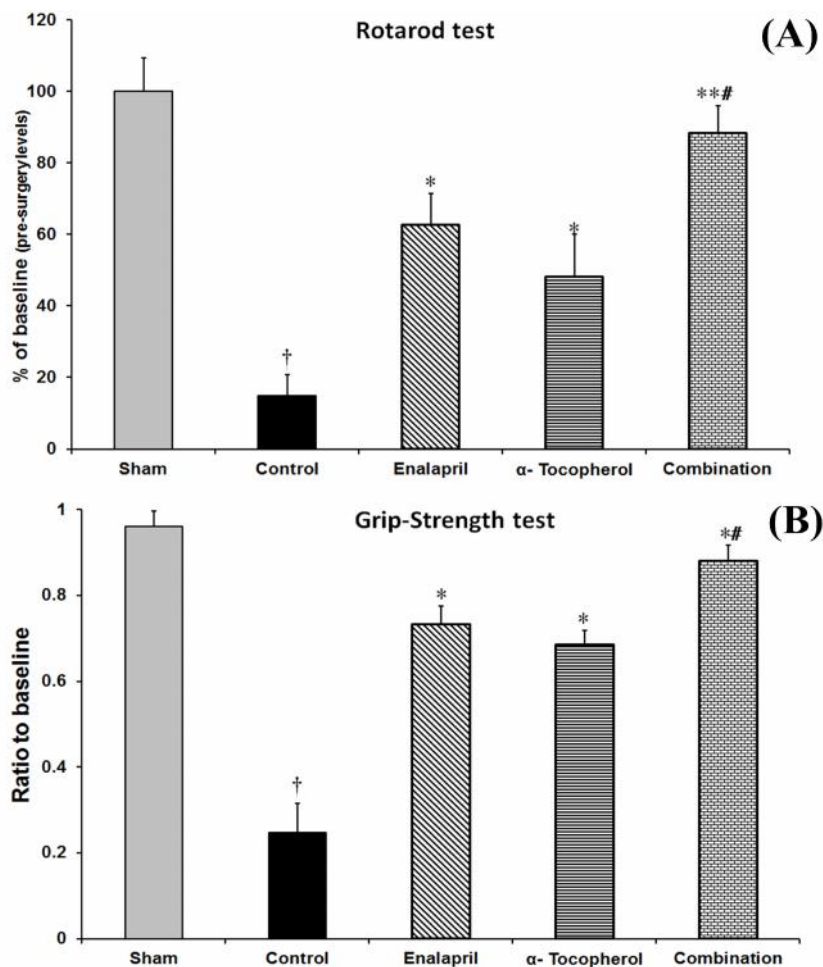
<sup>1</sup> Hot Plate Test

کنترل ایسکمیک کمتر بود ( $p=0/009$ ,  $p=0/009$ ) و ( $p=0/001$  به ترتیب) مقایسه حجم ضایعه مغزی ایجاد شده در گروه‌های درمانی حاکی از آن است که درمان توام با انالاپریل و آلفاتوکوفرول کاهش بیشتری در حجم ضایعه مغزی ایجاد کرد و بطور معنی‌داری اثرات محافظتی بیشتری در مقایسه با درمان با هر کدام آنها به تنهایی ایجاد کرد ( $p=0/032$ , شکل ۳).

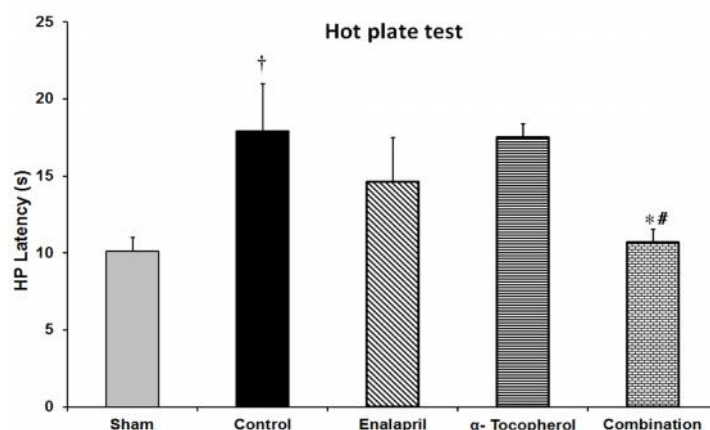
این نتایج نشان داد که درمان توام با انالاپریل و آلفاتوکوفرول اثرات بهبود بخشی بیشتری بر اختلالات حس و حرکتی ناشی از ضایعه ایسکمیک مغز نسبت به درمان هر کدام از آنها به تنهایی دارد.

#### ارزیابی حجم ضایعه مغزی

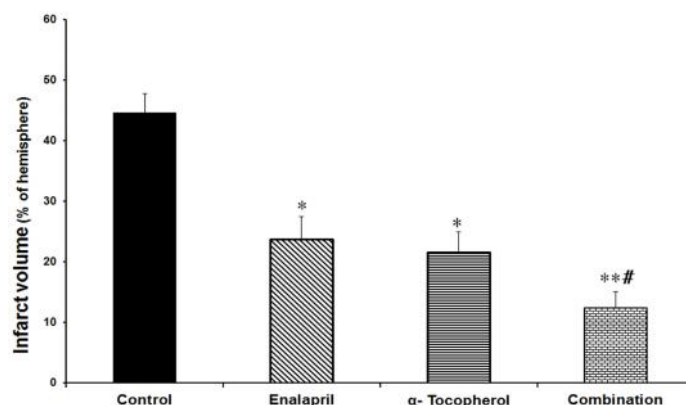
در برش‌های تهیه شده از مغز حیوانات گروه شاهد ضایعه ای مشاهده نشد، اما وقوع ایسکمی در مغز حیوانات گروه ایسکمیک ضایعه شدیدی در نیمکره چپ مغز ایجاد کرد. حجم ضایعه ایجاد شده در مغز در گروه‌های درمانی بطور معنی‌داری از گروه



شکل ۱. نتایج آزمون تعادلی روتارود (A) و ارزیابی قدرت چنگ زدن (B) در گروه‌های مورد مطالعه. ( $P < 0.001$ †) در مقایسه با گروه شاهد.  $P < 0.05$  \*،  $P < 0.001$  \* \* در مقایسه با گروه کنترل و  $P < 0.05$  # در مقایسه با گروه درمان با انالاپریل یا آلفاتوکوفرول).



شکل ۲. نتایج آزمون حس صفحه داغ در گروه‌های مورد مطالعه. ( $P < 0.05$ †) در مقایسه با گروه شاهد. ( $P < 0.05$ \* در مقایسه با گروه کنترل و #  $P < 0.05$  در مقایسه با گروه درمان با آلفاتوکوفرول)



شکل ۳. نتایج اندازه‌گیری حجم ضایعه مغزی در گروه‌های مورد مطالعه. ( $P < 0.001$ \* $*$ ,  $P < 0.01$ \* در مقایسه با گروه کنترل و  $P < 0.05$ # در مقایسه با گروه درمان با انالاپریل یا آلفاتوکوفرول).



شکل ۴. الف - دستگاه آزمون صفحه داغ جهت ارزیابی اختلالات حس و پاسخ به درد حیوانات قبل و ۲۴ ساعت پس از وقوع ایسکمی. ب - دستگاه روتارود جهت ارزیابی حس تعادل و وضعیت حرکت حیوانات قبل و ۲۴ ساعت پس از وقوع ایسکمی مغزی.

**بحث**

مطالعات قبلی صورت گرفته نشان داده است که سیستم رنین- آنژیوتانسین و پیتید فعال آن آنژیوتانسین دو می‌تواند در تشدید ضایعه ایسکمیک مغزی نقش داشته باشد و مهار این سیستم توسط انالپریل می‌تواند حجم ضایعه مغزی ایجاد شده به دنبال ایسکمی را کاهش دهد [۱۳، ۱۰، ۱۲]. داروی انالپریل قادر به عبور از سد خونی- مغزی می‌باشد و علاوه بر کاهش آنژیوتانسین دو در گردش خون عمومی آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین را در مغز نیز مهار کرده و می‌تواند اثرات موضعی نیز داشته باشد [۲۴]. افت فشار خون در اثر دوزهای بالای انالپریل اثرات محافظتی آنرا مخدوش می‌کند و کاربرد دوزهای بالای آن را در درمان سکته مغزی محدود می‌سازد [۱۳]. از این رو در این مطالعه اثرات تجویز توام دوز پایین و غیرموثر بر فشار خون انالپریل با آلفاتوکوفرول ایزومر فعال ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج این مطالعه نشان داد که در مقایسه با مداخله تک درمانی، درمان توام دوز غیرموثر بر فشار خون انالپریل با آلفاتوکوفرول در بهبود اختلالات حسی و حرکتی و حجم ضایعه ناشی از وقوع ایسکمیک مغزی موثرتر بود. هر چند مطالعه مشابهی در خصوص بررسی اثر توام این دو دارو بر ایسکمیک مغزی وجود ندارد، اما نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعات قبلی که اثرات محافظتی برای انالپریل یا آلفاتوکوفرول پیشنهاد می‌کنند همخوانی دارد [۱۰، ۱۲، ۱۵، ۱۶]. همچنین مطالعه دیگری در همین زمینه پیشنهاد کرده است که مهار گیرنده‌های نوع یک آنژیوتانسین دو توسط کندسارتان و تجویز توام آلفاتوکوفرول با آن می‌تواند اثرات محافظتی تقویت شده ای را در کاهش ادم ایسکمیک مغزی ایجاد کند [۲۵]. مکانیسم این اثرات محافظتی به درستی روشن نیست اما مطالعات قبلی پیشنهاد کرده است که انالپریل

می‌تواند با کم کردن میزان آنژیوتانسین دو و کاهش تون عروقی جریان خون جانبی در ناحیه ایسکمیک را افزایش دهد [۱۳، ۲۶]. همچنین پیشنهاد شده است که آنژیوتانسین دو می‌تواند در شرایط پاتولوژیک به عنوان یک عامل تشدید کننده التهاب عمل کند و از این رو انالپریل می‌تواند اثرات ضد التهابی داشته باشد [۱۱]. مطالعه دیگری نیز گزارش نموده است که انالپریل با مهار استرس اکسیداتیو می‌تواند میزان تخریب سد خونی- مغزی را به دنبال وقوع ایسکمیک کاهش دهد [۱۲].

بروز استرس اکسیداتیو و تولید مقادیر زیاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن یکی از علل عمده آسیب مغز به دنبال وقوع سکته ایسکمیک مغزی می‌باشد [۲۷، ۲۸] و مطالعات قبلی نشان داده است که تجویز آلفا توکوفرول می‌تواند بطور موثری با ایجاد اثرات آنتی اکسیدانی و کاهش پر اکسیداسیون لیپیدها در کاهش ضایعه ایسکمیک مغزی موثر باشد [۱۵]. بنابراین در مجموع می‌توان اثرات محافظتی ایجادشده در اثر تجویز توام انالپریل و آلفاتوکوفرول را به بهبود گردش خون ناحیه ایسکمیک، اثرات ضدالتهابی، کاهش تولید رادیکال‌های اکسیژن و بویژه اثرات آنتی اکسیدانی ایجاد شده توسط این دو دارو نسبت داد که البته این موضوع نیازمند مطالعات بیشتر است. برای انجام مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود با تامین منابع مالی مناسب آزمایشات بررسی مکانیسم‌های مولکولی و ارزیابی‌های رفتاری بیشتر در گروه‌های با حجم نمونه بالا انجام گیرد.

**نتیجه گیری**

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز آلفا توکوفرول اثرات محافظتی انالپریل را نسبت به سکته مغزی افزایش می‌دهد. درمان توام دوز غیرموثر بر فشار خون انالپریل با آلفاتوکوفرول در بهبود اختلالات حسی و حرکتی و حجم ضایعه ناشی از وقوع ایسکمیک



### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت آموزشی و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اردبیل به جهت حمایت مالی از این پژوهش (شماره طرح ۹۲۱۴) تشکر و قدردانی می‌شود.

مغزی در مقایسه با مداخله تک درمانی هر کدام از آنها موثرتر بود. تجویز توام آنها در درمان سکته ایسکمیک مغزی می‌تواند اثرات محافظتی تقویت شده‌ای را ایجاد کند و ممکن است ارزش درمانی بیشتری داشته باشد.

### References

- 1- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999 Sep; 22(9):391-7.
- 2- Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug treatment of acute ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013 Feb; 13(1):57-69.
- 3- Faure S, Oudart N, Javellaud J, Fournier A, Warnock DG, Achard JM. Synergistic protective effects of erythropoietin and olmesartan on ischemic stroke survival and post-stroke memory dysfunctions in the gerbil. *J Hypertens.* 2006 Nov; 24(11):2255-61.
- 4- Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* 2008 Sep; 55(3):310-8.
- 5- Uematsu D, Araki N, Greenberg JH, Sladky J, Reivich M. Combined therapy with MK-801 and nimodipine for protection of ischemic brain damage. *Neurology.* 1991 Jan;41(1):88-94.
- 6- Lyden P, Lonzo L, Nunez S. Combination chemotherapy extends the therapeutic window to 60 minutes after stroke. *J Neurotrauma.* 1995 Apr; 12(2):223-30.
- 7- Meden P OK, Pedersen H, Boysen G. Effect of early treatment with Tirilazad (U74006F) combined with delayed thrombolytic therapy in rat embolic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1996;6:141-8.
- 8- Schabitz WR, Li F, Irie K, Sandage BW, Locke KW, Fisher M. Synergistic effects of a combination of low-dose basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia. *Stroke.* 1999 Feb; 30(2):427-31.
- 9- Margail I, Plotkine M, Lerouet D. Antioxidant strategies in the treatment of stroke. *Free Radic Biol Med.* 2005 Aug; 39(4):429-43.
- 10- Panahpour H, Dehghani GA. Attenuation of focal cerebral ischemic injury following post-ischemic inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity in normotensive rat. *Iran Biomed J.* 2012; 16(4):202-8.
- 11- Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006 Jul; 98(1):121-8.
- 12- Panahpour H, Dehghani GA, Bohlooli S. Enalapril attenuates ischaemic brain oedema and protects the blood-brain barrier in rats via an anti-oxidant action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Mar; 41(3):220-6.
- 13- Panahpour H, Dehghani GA. Inhibition of central angiotensin-converting enzyme with enalapril protects the brain from ischemia/reperfusion injury in normotensive rat. *Daru* 2010;18(1):35-40.
- 14- Miquel J. An update on the mitochondrial-DNA mutation hypothesis of cell aging. *Mutat Res.* 1992 Sep; 275(3-6):209-16.
- 15- Chaudhary G, Sinha K, Gupta YK. Protective effect of exogenous administration of alpha-tocopherol in middle cerebral artery occlusion model of cerebral ischemia in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003 Dec;17(6):703-7.
- 16- Hsiao G, Lee JJ, Chen YC, Lin JH, Shen MY, Lin KH, et al. Neuroprotective effects of PMC, a potent alpha-tocopherol derivative, in brain ischemia-reperfusion: reduced neutrophil activation and anti-oxidant actions. *Biochem Pharmacol.* 2007 Mar;73(5):682-93.
- 17- Hungerhuber E, Zausinger S, Westermaier T, Plesnila N, Schmid-Elsaesser R. Simultaneous bilateral laser Doppler fluxmetry and electrophysiological recording during middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosci Methods.* 2006 Jun;154(1-2):109-15.

- 18- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989 Jan;20(1):84-91.
- 19- Lee JK KJ, Sivula M, Strittmatter SM. . Nogo receptor antagonism promotes stroke recovery by enhancing axonal plasticity. *J Neurosci*. 2004 Jul; 24(27):6209-17.
- 20- Atif F YS, Sayeed I, Ishrat T, Hua F, Stein DG. Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone is more effective than monotherapy in ischemic stroke: the role of BDNF/TrkB/Erk1/2 signaling in neuroprotection. *Neuropharmacology*. 2013 Apr; 67:78-87.
- 21- Gunn A BE, Weber C, Morgan MM. The influence of non-nociceptive factors on hot-plate latency in rats. *J Pain*. 2011 Feb; 12(2):222-7.
- 22- Swanson RA, Morton, MT, Tsao-Wu, G, Savalos RA, Davidson C, Sharp FR. A semiautomated method for measuring brain infarct volume. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990 Mar;10(2):290-3.
- 23- Panahpour H, Nouri M. Post-Ischemic Treatment with candesartan protects from cerebral ischemic/reperfusion injury in normotensive rats. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(4):286-9.
- 24- Ravati A, Junker V, Kouklei M, Ahlemeyer B, Culmsee C, Kriegelstein J. Enalapril and moexipril protect from free radical-induced neuronal damage in vitro and reduce ischemic brain injury in mice and rats. *Eur J Pharmacol*. 1999 May; 373(1):21-33.
- 25- Panahpour H, Nouri M, Golmohammadi M, Sadeghian N. Effects of the combination therapy with candesartan and alpha tocopherol on brain injury and edema following brain ischemia in experimental model of transient focal cerebral ischemia in rats. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2016 Summer; 16(2): 178-188. [Full text in Persian]
- 26- Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2000 Oct; 31(10):2478-86.
- 27- Wang Y CC, Chou J, Chen HL, Deng X, Harvey BK, Cadet JL, et al. Dietary supplementation with blueberries, spinach, or spirulina reduces ischemic brain damage. *Exp Neurol*. 2005 May; 193(1):75-84.
- 28- Awad AS. Effect of combined treatment with curcumin and candesartan on ischemic brain damage in mice. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Nov; 20(6):541-8.