

ترکیب لوزارتان با پیرفینیدون: یک ضد فیبروتیک محافظ در برابر فیروز ریوی ناشی از بلئومایسین در موش بزرگ آزمایشگاهی

دکتر آرین امیرخسروی^{۱،۲*}، دکتر مریم السادات میرتاجالدینی گوکی^۱، دکتر محمودرضا حیدری^۳، دکتر سمیه کرمی مهاجری^۴، دکتر مریم ایرانپور^۴، دکتر مریم ترشابی^۵، دکتر میترا مهربانی^۶، دکتر علی ماندگاری^{۳،۷}، دکتر مهرناز مهربانی^۱

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۲- گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳- مرکز تحقیقات داروسازی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۴- گروه آسیب شناسی، مرکز تحقیقات آسیب شناسی و سلول های بنیادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۵- گروه بیومواد دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۶- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی و سنتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۷- گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

آرین امیرخسروی: arianamirkhosravi@yahoo.com

چکیده

هدف: پیرفینیدون (PFD)، تنها داروی قابل قبول برای درمان فیروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF)، در دوز کامل توسط بیماران به خوبی تحمل نمی شود. از این رو، استفاده از برخی روش ها مانند درمان ترکیبی ممکن است برای افزایش اثربخشی درمانی PFD قابل استفاده باشد. لوزارتان (LOS)، یک آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II، به دلیل اثر تثبیت کننده بر عملکرد ریوی بیماران IPF، می تواند کاندید مناسبی در درمان ترکیبی باشد. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثرات ترکیب LOS با PFD بر فیروز ریوی ناشی از بلئومایسین (BLM) در موش بزرگ آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روش ها: موش های در معرض BLM تنها با LOS یا با ترکیب LOS و PFD تحت درمان قرار گرفتند. پارامترهای ادم، تغییرات پاتولوژیک، سطح (TGF- β 1)، محتوای کلاژن و پارامترهای استرس اکسیداتیو در بافت های ریه مورد بررسی قرار گرفتند. یافته ها: پس از قرار گرفتن در معرض BLM، پاسخ التهابی، سطوح کلاژن، و نشانگرهای اکسیداتیو در بافت ریه موش به طور قابل توجهی توسط PFD تعدیل شد، و این اثرات با ترکیب PFD با LOS حتی بهتر نیز گردید.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه *in vivo* نشان می دهند که درمان ترکیبی با PFD و LOS نسبت به درمان منفرد، از طریق تقویت اثرات ضد التهابی، ضد فیبروتیک و آنتی اکسیدانی، اثر محافظت کننده قوی تری را در برابر IPF ایجاد می کند. این نتایج نویدبخش دستیابی به یک استراتژی درمانی موثرتر در درمان فیروز ریوی است.

واژه های کلیدی: فیروز ریوی ایدیوپاتیک، استرس اکسیداتیو، درمان ترکیبی، بلئومایسین، پیرفینیدون، لوزارتان



Combination of losartan with pirfenidone: a protective anti-fibrotic against pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats

Arian Amirkhosravi^{1,2*} (Ph.D.), Maryamossadat Mirtajaddini Goki¹ (Ph.D.), Mahmoud Reza Heidari^{2,3} (Ph.D.), Somayyeh Karami-Mohajeri^{2,3} (Ph.D.), Maryam Iranpour⁴ (M.D.), Maryam Torshabi⁵ (Ph.D.), Mitra Mehrabani⁶ (Ph.D.), Ali Mandegary^{3,1,7} (Ph.D.), Mehrnaz Mehrabani¹ (Ph.D.)

1- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Department of Pathology, Pathology and Stem Cell Research Center, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5- Department of Dental Biomaterials, School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Herbal and Traditional Medicines Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

7- Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Arian Amirkhosravi: arianamirkhosravi@yahoo.com

Introduction: Pirfenidone (PFD), the one acceptable medication for treating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), is not well tolerated by patients at full doses. Therefore, utilizing certain methods, like combination therapy, can potentially enhance the therapeutic effectiveness of PFD. Losartan (LOS), an angiotensin II receptor antagonist, could be a suitable candidate for combination therapy because of its stabilizing effect on the pulmonary function of IPF patients. Therefore, this study aimed to investigate the effects of LOS in combination with PFD on bleomycin (BLM)-induced lung fibrosis in rats

Methods and Materials: BLM-exposed rats were treated with LOS alone or in combination with PFD. Then the edema, pathological changes, level of transforming growth factor- β (TGF- β 1), collagen content, and oxidative stress parameters were assessed in the lung tissues.

Results: Following BLM exposure, the inflammatory response, collagen levels, and oxidative markers in rat lung tissues were significantly modified by PFD, and these effects were enhanced by combination with LOS.

Conclusions: The findings of this in vivo study suggest that the combined administration of PFD and LOS may provide more potent protection against IPF than single therapy by boosting its anti-inflammatory, anti-fibrotic, and anti-oxidant effects. These results hold promise in developing a more effective therapeutic strategy for treating lung fibrosis.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, Oxidative stress, Combination Therapy, Bleomycin, Pirfenidone, Losartan

