

## مطالعه اثر نیمودیپین بر تشنجات ناشی از لیندان در موش سوری

میر هادی خیاط نوری<sup>۱\*</sup>، محمدرضا نصیرزاده<sup>۲</sup>، رضا شیبانی اصل<sup>۳</sup>، علی مناف حسینی<sup>۴</sup>

۱. گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران

۳. دانشجوی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران

۴. گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران

\* نویسنده مسئول مکاتبات: [mh.khayatnouri@iaut.ac.ir](mailto:mh.khayatnouri@iaut.ac.ir)

(دریافت مقاله: ۸۷/۸/۷، پذیرش نهایی: ۸۹/۱۱/۲۶)

### چکیده

نیمودیپین، مسدود کننده کانال‌های کلسیمی با ساختمان شیمیایی دی‌هیدروپیریدینی کاربرد وسیعی در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی دارد. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که مسدودهای کانال‌های کلسیمی اثرات ضد تشنجی در مدل‌های مختلف حیوانی دارند (اما در همه مدل‌ها این اثرات نشان داده نشده است). لیندان یک سم ارگانوکلره با خاصیت حشره‌کشی است. این دارو در کشاورزی به عنوان حشره‌کش و در حیوانات و انسان برای از بین بردن انگل‌های خارجی استفاده می‌شود. نتایج پاره‌ای از مطالعات حاکی از این است که لیندان باعث بروز تشنج می‌شود. هدف از این مطالعه تعیین اثر نیمودیپین بر تشنجات ناشی از لیندان در موش سوری می‌باشد. در این مطالعه تجربی حیوانات دوزهای مختلفی از نیمودیپین (۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی لیندان (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. بعد از تزریق لیندان، تشنجات کلونیک و تونیک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که نیمودیپین به صورت وابسته به دوز باعث کاهش شدت تشنجات ناشی از لیندان می‌شود، به طوری که نیمودیپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ترتیب کمترین ( $p < 0/05$ ) و بیشترین ( $p < 0/001$ ) اثر ضد تشنجی را داشتند. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که فعالیت ضد تشنجی نیمودیپین احتمالاً مربوط به اثرات آنتاگونیستی آن بر کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ است.

مجله علوم تشخیصی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۹، دوره ۴، شماره ۴، پیاپی ۱۶، صفحات: ۹۵۹-۹۵۱.

کلید واژه‌ها: نیمودیپین، لیندان، تشنج، موش سوری

### مقدمه

باعث به هم خوردن فعالیت الکتریکی مغز می‌شود. در بعضی از موارد نیز حملات تشنجی به دلیل ورود یون‌های کلسیم به داخل سلول‌های عصبی اتفاق می‌افتد و کاهش غلظت داخل سلولی کلسیم در بعضی از مدل‌های حیوانی اپی‌لپتیک، اثرات مهاری روی تشنجات داشته است. در طول تشنج غلظت

صرع یکی از بیماری‌های مهم عصبی در انسان بوده و حدود یک درصد از جمعیت را درگیر می‌کند. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که تشنجات اپی‌لپتیک به علت تخلیه‌های گهگاه در بافت عصبی اتفاق می‌افتد. مشخص شده است که این تغییرات گهگاه برگشت پذیر در عملکرد نورون‌ها،

صدا را تشدید کرده است (۲۳). Župan (۱۹۹۹) نشان داده است که نیمودیپین در مقایسه با دی‌هیدرو پیریدین‌های دیگر اثرات حفاظتی بیشتری در تشنجات ناشی از پنی‌سیلین در موش‌های صحرایی دارد (۲۵). درمان با داروهای ضد تشنج معمول همیشه مؤثر و سالم نیست و از طرف دیگر بلوکه کننده‌های کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نشان داده‌اند که در بعضی از مدل‌های حیوانی اثرات محافظتی داشته (۶) و این اثرات را حتی در انسان نیز گزارش کرده‌اند (۱۶). بعضی از داروهای ضد تشنج همچون فنی‌توئین و کاربامازپین از طریق مهار مستقیم کانال‌های سدیمی و به طور غیر مستقیم با جلوگیری از جریان کلسیم از غشاء نوروها و کاهش غلظت بیش از حد کلسیم داخل سلول اثر می‌کنند. داروهای اختصاصی که برای درمان صرع افسنس استفاده می‌شوند مثل اتوسوکسیماید و آلفا-متیل-آلفا-فنیل سوکسیماید نوعی از کانال‌های کلسیم با عنوان T-type را در نوروهای تالاموس مسدود می‌کنند. این کاهش غلظت یون کلسیم از اهداف مهم در توسعه داروهای ضد تشنج و محافظت کننده نورونی است (۹ و ۲۳). ورود کلسیم به داخل نوروها نقش مهمی در ایجاد تشنجات بازی می‌کند و مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی دارای اثرات مختلف درمانی از جمله در بیماری‌های قلبی-عروقی، میگرن و سردردهای ناشی از تغییرات عروقی، بازسازی عصب و فرآیندهای رژنراتیو عصبی هستند (۶)، بنابراین به نظر می‌رسد کاربرد مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی برای درمان تشنج می‌تواند مفید باشد. نتایج مطالعات فوق اثرات ضد تشنجی برای مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی پیشنهاد می‌کند و بنابراین احتمال دارد نیمودیپین تشنجات ناشی از لپندان را کاهش دهد. در مطالعات قبلی اثر تشنج زایی لپندان ثابت گردیده است (۴، ۵، ۱۱ و ۱۹). با توجه به این که هیچ گونه تحقیقی در داخل و خارج از کشور مبنی بر اثر این ترکیب بر روی تشنجات ناشی از لپندان وجود ندارد، تحقیق در این مورد امری ضروری به نظر می‌رسد. در مطالعه حاضر تأثیر

یون‌های کلسیم داخل سلولی افزایش و برعکس غلظت کلسیم خارج سلولی کاهش می‌یابد (۶ و ۲۳). آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی جهت درمان فشار خون بالا در دهه ۱۹۸۰ میلادی تولید شدند. استفاده از این داروها به مرور زمان برای درمان بیماری‌های دیگر نیز توسعه یافت، مانند درمان آنژین صدری، تاکی کاردی فوق بطنی حمله‌ای، کاردیومیوپاتی از نوع هایپرتروفیک، فشار خون ریوی و میگرن. آنتاگونیست‌های کلسیمی شامل سه کلاس عمده (فنیل آلکیل آمین‌ها، بنزوتیازپین‌ها و دی‌هیدروپیریدین‌ها) می‌باشند که تفاوت این داروها در ساختار مولکولی، محل اثر و مدل فعالیت و اثرات آنها بر عملکرد قلبی-عروقی در شرایط مختلف می‌باشد. اخیراً نشان داده‌اند که مسدودهای کانال‌های کلسیمی می‌توانند در بعضی از مدل‌های حیوانی اثرات ضد تشنجی داشته باشند. ترکیبات دی‌هیدروپیریدینی همچون نیمودیپین جریان یون کلسیم را از طریق کانال‌های کلسیمی L-type حساس به ولتاژ مهار می‌کنند (۹). نشان داده شده است که نیمودیپین در مدل‌های زیادی اثر محافظتی در بافت عصبی دارد (۱۵). همچنین گزارش کرده‌اند که نیمودیپین اثرات ضد تشنجی در بعضی از مدل‌ها داشته (۱ و ۱۳) ولی در همه مدل‌ها این اثرات ثابت نشده است (۳ و ۷). در حیوانات دریافت کننده BAY K 8644 (آگونیست دی‌هیدروپیریدین) تشنجات تونیک-کلونیک عمومیت یابنده اتفاق می‌افتد، که علت این حالات را تنظیم افزایشی عبور  $Ca^{2+}$  از کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ، از طریق گیرنده‌های پیریدینی که مسئول ایجاد و بقای تشنج است، مطرح می‌کنند (۲۰ و ۲۳). همچنین نیمودیپین به عنوان آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی توانسته است تشنجات ایجاد شده توسط BAY K 8644 را کاهش دهد. در مطالعه مشابه بر روی موش‌های صحرایی با زمینه حساسیت ژنتیکی قبلی (GEPR: genetically epilepsy-prone rats)، نشان داده‌اند که BAY K 8644 با افزایش ورود کلسیم از کانال‌های کلسیمی L-type، تشنجات ناشی از

اساس نمره دادن با چشم بر حسب شدت تشنجات کلونیک و تونیک (بر حسب درصد).

بعد از انجام آزمایشات داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد از میانگین ( $\text{mean} \pm \text{S.E.M}$ ) بیان شده و جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست‌های مقایسه چندگانه Tukey استفاده گردید. همچنین برای مقایسه تلفات از آزمون مربع کای استفاده شد. شدت تشنجات کلونیک و تونیک نیز بر حسب درصد بیان گردید. مقدار  $p < 0.05$  برای تعیین سطح معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

بررسی اثر توئین ۸۰ به عنوان حلال داروها، بر تشنجات ناشی از لپندان نشان داد که این ماده اثر قابل توجهی بر تشنج ندارد. بنابراین از ارائه نتایج در نمودارها و جداول خودداری شده است. اثر دوزهای مختلف نیمودیپین (۰، ۲۰، ۱۰، ۵ و ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تشنجات ناشی از لپندان نشان داد که این دارو به صورت وابسته به دوز باعث کاهش تشنجات ناشی از لپندان می‌شود، به طوری که اثر معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) در مورد مدت زمان شروع تشنجات کلونیک از دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم شروع می‌شود (نمودار ۱). اثر معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) در مورد مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق لپندان از دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم شروع می‌شود (نمودار ۲). بیشترین اثر ضد تشنجی نیمودیپین بر روی درصد تلفات و شدت تشنجات با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ( $p < 0.05$ ) مشاهده شد (نمودار ۳ و جدول ۱).

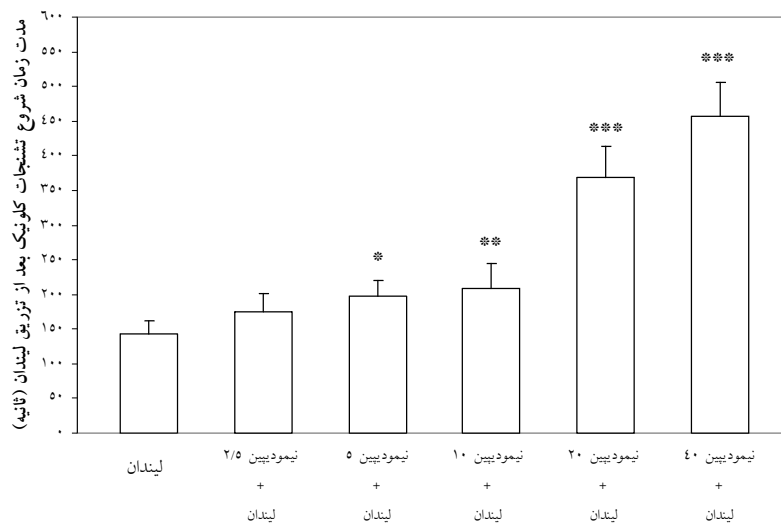
احتمالی نیمودیپین بر تشنج القاء شده توسط لپندان مورد ارزیابی قرار گرفته است.

### مواد و روش‌ها

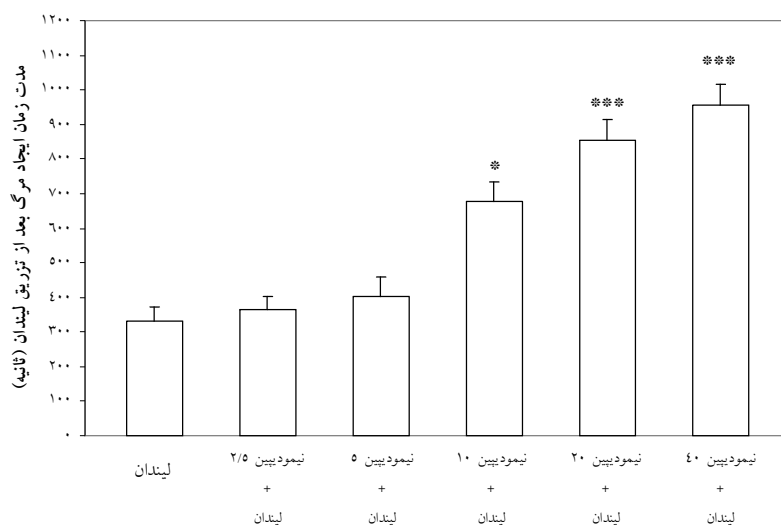
موش‌های سوری نر نژاد NMRI، با وزن بین ۳۰-۲۵ گرم، از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تبریز خریداری شده و در اتاق با دمای  $(23 \pm 2)$  درجه سانتی‌گراد، نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت (۶۵ درصد) ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. تمام آزمایشات بین ساعت ۱۶-۱۰ انجام شد. لپندان و نیمودیپین از شرکت Sigma-Aldrich خریداری شدند. لپندان و نیمودیپین هر دو در محلول ۵ درصد توئین ۸۰ حل گردیدند.

حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های درمانی قرار داده شدند (برای هر گروه  $n=10$ ). نیمودیپین و توئین ۸۰ به صورت داخل صفاقی با حجم ثابت و بر اساس وزن هر حیوان تجویز شدند. برای حذف اثر حجم تزریق بر آستانه تشنجات، تمام داروها و توئین ۸۰، در ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم تنظیم شدند. در ابتدا تشنجات در حیوانات دریافت کننده لپندان مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس بررسی اثر توئین ۸۰ بر تشنجات ناشی از لپندان با تزریق ماده فوق، ۳۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه انجام گرفت. حیوانات در ادامه آزمایش، دوزهای مختلف نیمودیپین (۰، ۲۰، ۱۰، ۵ و ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را ۳۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی لپندان دریافت کردند.

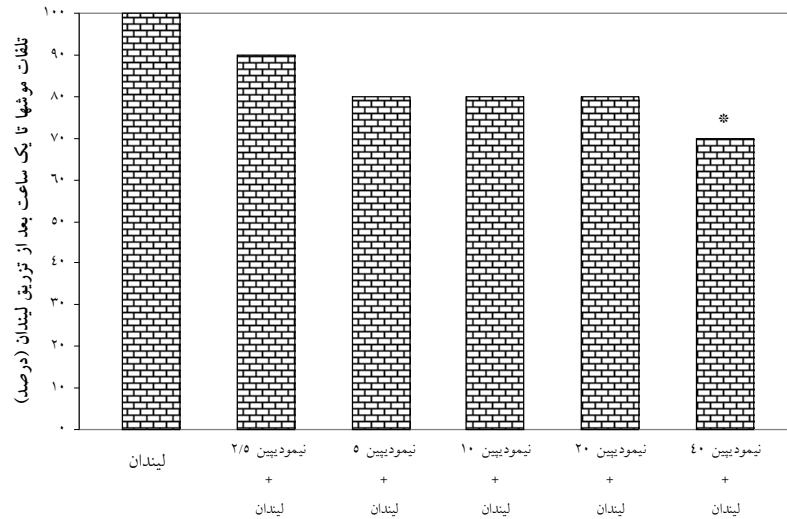
جهت ایجاد تشنجات، موش‌ها محلول لپندان را با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۴ و ۱۱). سپس رفتار حیوان به مدت ۶۰ دقیقه توسط دوربین فیلم‌برداری ثبت گردید. از روی فیلم‌ها ۴ رفتار زیر ثبت شد: مدت زمان شروع تشنجات کلونیک بعد از تزریق لپندان (بر حسب ثانیه)، مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق لپندان (بر حسب ثانیه)، تلفات ایجاد شده بعد از تزریق لپندان (بر حسب درصد) و نوع تشنجات ایجاد شده بعد از تزریق لپندان بر



نمودار ۱- اثر دوزهای مختلف نیمودیپین بر مدت زمان شروع تشنجات کلونیک بعد از تزریق لیدان (ثانیه). داده‌ها به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $(p < 0.05)^*$ ،  $(p < 0.01)^{**}$  و  $(p < 0.001)^{***}$  در مقایسه با گروه لیدان هستند.



نمودار ۲- اثر دوزهای مختلف نیمودیپین بر مدت زمان ایجاد مرگ بعد از تزریق لیدان (ثانیه). داده‌ها به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است.  $(p < 0.05)^*$  و  $(p < 0.001)^{***}$  در مقایسه با گروه لیدان هستند.



نمودار ۳- اثر دوزهای مختلف نیمودیپین بر تلفات ایجاد شده بعد از تزریق لیندان (بر حسب درصد).

جدول ۱- اثر دوزهای مختلف نیمودیپین بر نوع تشنجات ایجاد شده بعد از تزریق لیندان (درصد).

گروه	درصد نوع تشنجات	ضعیف	متوسط	شدید	جمع
لیندان	۰	۰	۰	۱۰۰	۱۰۰
نیمودیپین ۲/۵ + لیندان	۰	۳۰	۷۰	۱۰۰	۱۰۰
نیمودیپین ۵ + لیندان	۱۰	۷۰	۲۰	۱۰۰	۱۰۰
نیمودیپین ۱۰ + لیندان	۱۰	۷۰	۲۰	۱۰۰	۱۰۰
نیمودیپین ۲۰ + لیندان	۳۰	۵۰	۲۰	۱۰۰	۱۰۰
نیمودیپین ۴۰ + لیندان	۴۰	۴۰	۲۰	۱۰۰	۱۰۰

کشورها به علت ایجاد سمیت عصبی، محدود شده است. اثر سمیت عصبی اصلی آن در پستانداران شامل تظاهرات مختلف عصبی مثل فعالیت بیش از حد و تشنج است. این اثر سمی حتی با مصرف مکرر اشکال موضعی لیندان (شامپو، لوسیون و کرم) برای درمان جربها و شیشها در انسان و حیوانات گزارش شده است (۵ و ۱۹). اثرات سمیت عصبی لیندان در چندین گونه حیوانی گزارش شده است. تشنجات به دنبال دوز واحد داخل معدی  $30-60 \text{ mg/kg}$  در موشهای صحرایی

## بحث و نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، بحث در دو محور اثر تشنج زایی لیندان و اثر ضد تشنجی نیمودیپین انجام می گیرد.

### اثر تشنج زایی لیندان:

هرچند لیندان به علت قیمت نسبتاً ارزان و طیف وسیع فعالیت به عنوان آفت کش مزایایی دارد، اما استفاده از آن در بسیاری از

گزارش شده است. اثرات تشنجی کمتری در موش‌های صحرایی (همراه اضطراب مضاعف) به دنبال دوز واحد  $10 \text{ mg/kg}$  خوراکی و افزایش رفتارهای حرکتی غیرارادی در دوز  $10 \text{ mg/kg}$  دیده شده است. افزایش میزان تشنجات کیندلینگ در موش‌های صحرایی که برای چهار روز در معرض  $10-3 \text{ mg/kg/day}$  لیندان بودند، دیده شده است (۱۱). Gilbert (۱۹۹۵) به مدت ۳۰ روز یا هفته‌ای سه بار برای  $10-1 \text{ mg/kg/day}$  لیندان را خوراکی تجویز کرد. واکنش‌های رفتاری تقویت شده با لیندان (لرزش‌های میوکلونیک، تشنجات کلونیک) طی دوره تجویز دارو و برای ۲-۴ هفته بعد از آخرین دوز مشاهده شد و شروع کیندلینگ الکتریکی آمیگدالا، ۶-۴ هفته بعد از دوز آخر، تسهیل شد. این اطلاعات نشان می‌دهد که تماس مکرر با دوزهای *subconvulsive* لیندان یک تغییر ماندگار در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) ایجاد می‌کند که به صورت تقویت تشنجات کیندلینگ خود را نشان می‌دهد (۴). احتمالاً مکانیسم مسئول فعالیت تشنج‌زایی لیندان، درگیری انتقالات عصبی به وسیله گابا است (۵ و ۱۹). علاوه بر این، محققین مختلف نشان داده‌اند که لیندان فعالیت انفجاری در نورون‌ها را به واسطه تغییر هدایت یونی کانال‌های سدیم و پتاسیم (با تغییر در روندهای مرتبط با یون کلسیم داخل سلولی) تسهیل می‌کند و همچنین ارتباط بین حشره‌کش‌ها و کانال‌های یونی را مطرح کرده‌اند (۵، ۱۱ و ۱۹). پس این امکان وجود دارد که لیندان با اثر بر کانال‌های یونی سدیم و پتاسیم، باعث تشنجات کلونیک و تونیک می‌شود. در مطالعات دیگری نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA (N-methyl-D-aspartate)، موش‌های سوری را در مقابل تشنجات ناشی از لیندان محافظت می‌کنند (۲۱ و ۲۲). بنابراین، شاید بتوان گفت که تحریک گیرنده NMDA توسط لیندان، مکانیسم دیگر تشنج‌زایی لیندان است. علت دیگری که برای اثرات تشنج‌زایی لیندان می‌توان مطرح کرد، نقش لیندان در مهار پمپ سدیم/پتاسیم است. ارتباط یون کلسیم و

کانال‌های سدیمی از دیگر دلایل فعالیت تشنج‌زایی لیندان است. کلسیم نقش مهمی در عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، به‌خصوص در روند آزادسازی ناقل‌های عصبی دارد. یون کلسیم در تنظیم روندهای بیولوژیک از طریق تداخل با پروتئین‌های اتصالی با تمایل بالا به کلسیم نقش دارد. یکی از این پروتئین‌ها کالمودولین (CaM) می‌باشد که پروتئین اصلی گیرنده  $\text{Ca}^{2+}$  در مغز و سایر بافت‌ها است. فعالیت بسیاری از پروتئین‌های کانال‌ها و چندین سیستم آنزیمی به وسیله CaM تنظیم می‌شود. چندین مطالعه پیشنهاد می‌کند که کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ (VGSCs) ممکن است به وسیله CaM در سلول‌های عضلانی و نورونی تعدیل شوند (۲۱) و (۲۲) از سوی دیگر لیندان با کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ تداخل داشته و باعث فعال شدن CaM می‌شود، پس کالمودولین می‌تواند خواص VGSCs را تنظیم کند. از طرف دیگر آنزیم‌های وابسته به کلسیم-کالمودولین به عنوان یک تنظیم‌کننده برای سنتز و آزادسازی ناقل‌ها در مغز مطرح هستند (۱۹، ۲۱ و ۲۲). به نظر می‌رسد توانایی ایزومرهای هگزاکلروسیکلوهاگزان (HCH) در افزایش سطوح  $\text{Ca}^{2+}$  داخل سلولی، از طریق جریان آن از کانال  $\text{Ca}^{2+}$  وابسته به ولتاژ و نیز آزادسازی از مخازن داخلی باشد، به طوری که این اثرات به وسیله افزودن وراپامیل، بلاکر کانال  $\text{Ca}^{2+}$  و دانترولن، بلاک کننده آزادسازی کلسیم از مخازن داخلی، ثابت شده است (۱۸). این اثر وراپامیل با یافته‌های *in vivo* مطابقت دارد که نشان دهنده درگیری کانال‌های  $\text{Ca}^{2+}$  در عملکرد سمیت عصبی لیندان است (۲۲). Rosa و همکارانش (۱۹۹۷) عمل سمیت سلولی ایزومرهای گاما و دلتای HCH و نیز توانایی آنها برای ایجاد تغییرات در هموستاز  $\text{Ca}^{2+}$  داخل سلولی را در نورون‌های گرانول مخچه کشت شده موش‌های صحرایی مطالعه کردند (۱۸). هر دو این مواد، در غلظت یون کلسیم داخل سلولی افزایش ایجاد کردند. گذشته از این، مشخص شده است که در نورون‌های گرانول مخچه، لیندان ورود  $\text{Ca}^{2+}$  را از

مختلف از جمله پنتیلین تترازول را در موش‌های سوری و صحرائی مهار کند (۳ و ۲۴)، ولی بعداً نشان دادند که دوزهای بالای مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی باعث اختلالات سیستمیک و قلبی-عروقی مثل کاهش شدید فشار خون، کاهش حرکات، عدم تعادل، تسکین و سردرد می‌شود (۹ و ۲۳). در بیمارانی که دچار صرع مقاوم به درمان بودند، گزارش کرده‌اند که نیمودیپین در یک مطالعه کنترل نشده، تعداد دفعات تشنج را کاهش داده است (۲)، اما در مطالعه دیگر که به صورت دو سویه ناآگاه کنترل شده بود، هیچ‌گونه اثر ضد تشنجی توسط نیمودیپین مشاهده نشد (۱۰). از مشکلات دیگر تجویز این دارو، تجویز طولانی مدت دارو با فواصل تجویز کم (۳ تا ۴ بار در روز به مدت چند هفته) و اثرات جانبی شامل سردرد و کاهش فشار خون، که در انسان بارزتر از مدل‌های حیوانی بود. با وجود این تجویز نیمودیپین بعد از ۲۴ و ۷۲ ساعت درصد امواج  $\alpha$  و  $\theta$  را افزایش و برعکس درصد امواج  $\delta$  را در الکتروانسفالوگرام (EEG) کاهش می‌دهد (۹ و ۱۰). در مطالعات دیگری نشان داده‌اند که اثرات ضد تشنجی بلوکرهای کانال‌های کلسیمی به‌خصوص نیمودیپین همراه با داروهای ضد تشنج دیگر، افزایش می‌یابد. به طور مثال در موش‌های سوری و صحرائی تجویز همزمان نیمودیپین با داروهای دیگر می‌تواند تشنجات تونیک ناشی از پنتیلین تترازول، تشنجات ناشی از صدا و الکتروشوک را تخفیف دهد (۳، ۷ و ۱۵). مهار کننده‌های کانال‌های کلسیم دی‌هیدروپیریدینی در تشنجات تجربی که توسط ایسکمی، بی‌کوکولین، شوک کورتیکال الکتریکی، نیتروس اکساید و سندرم ترک ناشی از الکل ایجاد می‌شود، اثر ضد تشنجی داشته‌اند (۸). در مطالعه دیگر کلسیم کانال بلوکرهایی مثل وراپامیل، فلوناریزین و نیفدیپین از تشنجات ناشی از پنی‌سیلین جلوگیری کرده و دامنه و نوسانات الکتروانسفالوگرام را تغییر داده است (۸). مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی بر تشنجات القا شده با N-متیل-L,D-آسپاراتات (NMDLA) و

طریق کانال‌های  $Ca^{2+}$  وابسته به ولتاژ تسریع کرده و منجر به آزادی  $Ca^{2+}$  می‌شود. اثر لاندان روی  $Ca^{2+}$  به نظر می‌رسد که بسته به نوع سلول متفاوت می‌باشد (۱۲). Tusell و همکارانش (۱۹۹۴) در مطالعه‌ای فعالیت ضد تشنجی مسدود کننده‌های کانال کلسیم (نیفدیپین) و آنتاگونیست‌های کالمودولین را روی تشنجات ناشی از لاندان و سایر داروهای تشنج‌زا، آزمایش کردند. براساس این نتایج Tusell و همکارانش (۱۹۹۴)، دخالت جریان کلسیم از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (VSCCs) و کالمودولین را در فعالیت تشنج‌زایی لاندان پیشنهاد کردند (۲۲). البته مکانیسم‌های دخیل در خواص تشنج‌زایی لاندان نیاز به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد.

#### اثر ضد تشنجی نیمودیپین:

در این مطالعه تزریق داخل صفاقی لاندان باعث ایجاد تشنجات کلونیک و تونیک در حیوانات شد. همان‌طور که گفته شد لاندان فعالیت انفجاری در نورون‌ها را به واسطه تغییر هدایت یونی کانال‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم داخل سلولی، تسهیل می‌کند، لذا آستانه تحریک نورون‌ها کاهش یافته و باعث دپولاریزاسیون و بروز تشنج می‌شود. در این مطالعه، نیمودیپین تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از لاندان را به صورت وابسته به دوز کاهش داد. این نتایج با نتایج محققین مختلف که نشان دادند پیش درمانی با آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی، فعالیت تشنج‌زایی مواد مختلف را کم می‌کند در توافق است. چنانچه نیمودیپین در پیشگیری از تشنجات تونیک ناشی از پنتیلین تترازول (۶)، آمینوفیلین (۱) و پیلوکارپین (۱۳) اثر حفاظتی داشته است، ولی بر خلاف مدل‌های فوق در همه تست‌ها اثر ضد تشنجی مشاهده نشده است. مثلاً در تشنجات ناشی از کاینیک اسید، تجویز نیمودیپین قبل از این ماده نتوانست تشنجات را کاهش دهد (۱۵). در مطالعات دیگری نشان داده‌اند که نیمودیپین با مقادیر بالای ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌تواند تشنجات تونیک ناشی از مواد شیمیایی

طور مستقیم یا غیرمستقیم جریان یون‌های کلسیمی را از غشاء نوروها مهار می‌کنند (۹ و ۲۳). بنابراین این احتمال وجود دارد که آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی دی‌هیدروپیریدینی با مکانیسم مشابه عمل کنند. همچنین نشان داده‌اند که نیمودیپین علاوه بر مهار کانال‌های کلسیمی ممکن است کانال‌های سدیمی و کانال‌های کلراید و پتاسیم وابسته به کلسیم و گلوتامات را مهار کند (۲۳).

به‌طور خلاصه، این مطالعه نشان داد که نیمودیپین (آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L) باعث کاهش تشنجات کلونیک و تونیک ناشی از لیندان در موش سوری می‌شود و احتمالاً مکانیسم اصلی ضد تشنجی مربوط به بلوک کانال‌های  $Ca^{2+}$  و کاهش جریان کلسیم به داخل نوروها است. البته اینکه این مطلب را بتوان به انسان تعمیم داد جای سوال است و ارزیابی اثر ضد تشنجی آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی دی‌هیدروپیریدینی در انسان نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

آگونیست کانال‌های کلسیمی دی‌هیدروپیریدینی BAY K 8644، مؤثر بوده‌اند (۱۷ و ۲۳). در مطالعه دیگر بر روی موش‌های صحرایی نشان داده‌اند که نیمودیپین در مدل حیوانی تشنجات، تخلیه‌های عصبی ناشی از BAY K 8644 را کاهش داده و باعث کاهش spike-wave در EEG می‌شود (۲۳). همچنین نشان داده‌اند که این دارو در صدمات مغزی ناشی از ایسکمی اثرات حفاظتی دارد (۸). این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که اثرات حفاظتی آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی احتمالاً به دلیل بلوک کردن کانال‌های کلسیم از نوع L در طول تشنج است. این داروها با مهار کردن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در تشنجات، از افزایش کلسیم داخل سلولی جلوگیری می‌کنند. به خوبی مشخص شده است که افزایش  $Ca^{2+}$  داخل سلولی در بروز برخی از انواع تشنجات نقش دارد (۶). همچنین مشخص شده است که کاهش کلسیم خارج سلولی همراه با کاهش جریان کلسیم از غشاء نوروها تا چند ثانیه از تخلیه‌های نورونی که باعث ایجاد تشنج می‌شود، جلوگیری کرده و آستانه تحریک را افزایش می‌دهد (۱۴). از طرف دیگر بعضی از داروهای ضد تشنج مثل فنی تونین و کاربامازپین با اثر مستقیم روی کانال‌های سدیمی نوروها عمل می‌کنند و به

## منابع

1. Chakrabarti, A., Kaur Saini, H. and Garg, S.K. 1998. Dose-finding study with nimodipine: a selective central nervous system calcium channel blockers on aminophylline induced seizure model in rats. *Brian. Res. Bull.* 45: 495-499.
2. De Falco, F.A., Bartiromo, U., Majello, L., Di Geronimo, G. and Mundo, P. 1992. Calcium antagonist nimodipine in intractable epilepsy. *Epilepsia.* 33: 343-345.
3. Gasiór, M., Kaminski, R., Burdniak, T., Kleinrok, Z. and Czuczwar, S.J. 1996. Influence of nicardipine, nimodipine and flunarizine on the anticonvulsant efficacy of antiepileptics against pentylenetetrazol in mice. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* 103: 819-831.
4. Gilbert, M.E. 1995. Repeated exposure to lindane leads to behavioral sensitization and facilitates electrical kindling. *Neurotoxicol. Teratol.* 17: 131-141.
5. Goodman, L.S., Limbird, L.E., Hardman, J.G. and Gilman, A.G. 2001. Organochlorine Insecticides. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. Mc Graw-Hill. New York. USA.
6. Khanna, N., Bhalla, S., Verma, V. and Sharma, K.K. 2000. Modulatory effects of nifedipine and nimodipine in experimental convulsions. *Indian Journal of pharmacology.* 32: 347-352.
7. Khosla, P. and Pandhi, P. 2000. Anticonvulsant effect of nimodipine alone and in combination with diazepam and phenytoin in a mouse model of status epilepticus. *Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 22: 731-736.
8. Kriz, J., Župan, G. and Simonić, A. 2003. Differential effects of dihydropyridine calcium channel blockers in kainic acid-induced experimental seizures in rats. *Epilepsy Research.* 52: 215-225.



9. Kulak, W., Sobaniec, W., Wojtal, K. and Czuczwar, S.J. 2004. Calcium modulation in epilepsy. *Pol. J. Pharmacol.* 56: 29-41.
10. Larkin, J.G., McKee, P.J., Blacklaw, J., Thompson, G.G., Morgan, I.C. and Brodie, M.J. 1991. Nimodipine in refractory epilepsy: a placebo-controlled, add-on study. *Epilepsy. Res.* 9: 71-77.
11. Llorens, J., Tusell, J.M., Sunol, C. and Rodriguez-Farre, E. 1990. On the effects of lindane on the plus-maze model of anxiety. *Neurotoxicol. Teratol.* 12: 643-647.
12. Lu, C.H., Lee, K.C., Chen, Y.C., Cheng, J.S., Yu, M.S., Chen, W.C. and Jan, C.R. 2000. Lindane ( $\gamma$ -hexachlorocyclohexane) induces internal  $Ca^{2+}$  release and capacitative  $Ca^{2+}$  entry in Median-Darby canine kidney cells. *Pharmacol. Toxicol.* 87: 149-155.
13. Marinho, M.M., de Bruin, V.M., de Sousa, F.C., Aguiar, L.M., de Pinho, R.S. and Viana, G.S. 1997. Inhibitory action of a calcium channel blocker (nimodipine) on seizure and brain damage induced by pilocarpine and lithium-pilocarpine in rats. *Neurosci. Lett.* 235: 13-16.
14. Mc Namara, J.O. 1992. The neurobiological basis of epilepsy. *Trends. Neurosci.* 15: 357-359.
15. Mikati, M.A., Holmes, G.L., Werner, S., Bakker, N., Carmant, L., Liu, Z. and Stafstrom, C.E. 2004. Effects of nimodipine on the behavioral sequelae of experimental status epilepticus in prepubescent rats. *Epilepsy & Behavior.* 5: 168-174.
16. Overweg, J., Binnie, C.D., Meijer, J.N., Meinardi, H., Nuijlen, S.S. and Wanguier, A. 1984. Double-blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia.* 25: 217-222.
17. Palmer, G.C., Stagnitto, M.L., Ray, R.K., Knowels, M.A., Harvey, R. and Garske, G.E. 1993. Anticonvulsant properties of calcium channel blockers in mice: NMDLA and BAY K 8644-induced convulsions are potently blocked by the dihydropyridines. *Epilepsia.* 34: 372-380.
18. Rosa, R., Sanfeliu, C., Sunol, C., Pomes, A., Rodriguez-Farre, E., Schousboe, A. and Frandsent, A. 1997. The mechanism for hexachlorocyclohexane-induced cytotoxicity and changes in intracellular  $Ca^{2+}$  homeostasis in cultured cerebellar granule neurons is different for the  $\gamma$ - and  $\delta$ - isomers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 142: 31-39.
19. Shankland, D.L. 1982. Neurotoxic action of chlorinated hydrocarbon insecticides. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4: 805-811.
20. Shelton, R.C., Grebb, J.A. and Freed, W.J. 1987. Induction of seizures in mice by intracerebroventricular administration of the calcium channel agonist BAY K 8644. *Brain. Res.* 402: 399-402.
21. Tusell, J.M., Barron, S. and Serratos, J. 1993. Anticonvulsant activity of  $\delta$ -HCH, calcium channel blockers and calmodulin antagonists in seizure induced by lindane and other convulsant drugs. *Brain. Res.* 622: 99-104.
22. Tusell, J.M., Barron, S. and Serratos, J. 1994. Anticonvulsant activity of calmodulin antagonist W-7 in convulsion induced by lindane and Bayk-8644: effects in c-fos expression. *Neurotoxicol.* 15: 751-756.
23. Van Luijtelaa, E.L.J.M., Ales, N. and Coenen, A.M.L. 1995. Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia.* 36(1): 86-92.
24. Wurpel, J.N. and Iyer, S. 1994. Calcium channel blockers verapamil and nimodipine inhibit kindling in adult and immature rats. *Epilepsia.* 35: 443-449.
25. Župan, G., Eraković, V., Simonić, A., Kriz, J. and Varljen, J. 1999. The influence of nimodipine, nifedipine and amlodipine on the brain free fatty acid level in rats with penicillin-induced seizures. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 23: 951-961.