

مقایسه اثر وراپامیل، نیفدیپین و دiltiazam بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری

دکتر میرهادی خیاط نوری *

دریافت: ۸۵/۵/۲ ، پذیرش: ۸۵/۱۲/۱۴

چکیده:

مقدمه و هدف: وراپامیل، نیفدیپین و دiltiazam، مسدود کننده های کانالهای کلسیمی با کاربرد وسیع برای درمان بیماریهای قلبی-عروقی می باشند. چندین مطالعه نشان داده اند که مسدودهای کانالهای کلسیمی دارای اثرات ضد تشنجی در مدل‌های حیوانی مختلف هستند (اما در همه مدل‌ها این اثرات نشان داده نشده است). هدف از این مطالعه، تعیین اثر وراپامیل، نیفدیپین و دiltiazam بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول و مقایسه این اثرات در موش سوری می باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۳۲۰ رأس موش سوری به ۳۲ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. موشهای سوری گروه مورد دوزهای ۰/۵، ۱، ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg از مسدودهای کانالهای کلسیمی را به صورت داخل صفاقی قبل از تعیین آستانه تشنجات ناشی از پنتیلن تترازول وریدی و موشهای گروه کنترل نرمال سالیین دریافت کردند. بعد از انجام آزمایشات اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمونهای آماری توکی و آنوا آنالیز گردیدند.

نتایج: نتایج مطالعه نشان داد که آستانه تشنجات کلونیک در گروه کنترل برابر با $33/4 \pm 0/42$ میلی گرم بر کیلوگرم بود. در حیواناتی که قبلاً وراپامیل، نیفدیپین و دiltiazam تجویز شده بود، آستانه تشنجات به صورت وابسته به دوز افزایش یافت. مقایسه ما بین مسدودهای کانالهای کلسیمی نشان داد که بیشترین و کمترین اثر ضد تشنجی را به ترتیب دiltiazam و وراپامیل داشتند.

نتیجه نهایی: نتایج بدست آمده از فعالیت ضد تشنجی مسدودهای کانالهای کلسیمی احتمالاً به دلیل اثر آنتاگونیستی بر کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ است.

/ / / / :

مقدمه :

برعکس غلظت کلسیم خارج سلولی کاهش می یابد (۲،۳). ثابت شده است که تعدادی از بیماریهای انسان در اثر موتاسیون در ژنهای کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ اتفاق می افتد. در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) موتاسیون در این ژنها باعث ایجاد انواع تشنجات، سردردهای میگرنی ضرباندار و بی نظمی در حرکت و عدم تعادل بدن می شود (۴). ورود کلسیم به داخل نورونها نقش مهمی را در ایجاد تشنجات بازی می کند و مسدودهای کانالهای کلسیمی دارای اثرات مختلف درمانی از جمله در بیماریهای قلبی-عروقی، میگرن و سردردهای ناشی از تغییرات عروقی، بازسازی عصب و فرآیندهای رژراتیو عصبی هستند (۱)، بنابراین به نظر می رسد کاربرد مسدودهای کانالهای

صرع یکی از بیماریهای مهم عصبی در انسان بوده و حدود یک درصد جمعیت را درگیر می کند. پژوهشگران نشان داده اند که تشنجات اپی لپتیک به علت تخلیه های گهگاه در بافت عصبی اتفاق می افتد (۱). مشخص شده است که این تغییرات گهگاه برگشت پذیر در عملکرد نورونها، باعث به هم خوردن فعالیت الکتریکی مغز می شود. در بعضی از موارد نیز حملات تشنجی به دلیل ورود یونهای کلسیم به داخل سلولهای عصبی اتفاق می افتد (۱،۲) و کاهش غلظت داخل سلولی کلسیم در بعضی از مدل‌های حیوانی اپی لپتیک، اثرات مهارری روی تشنجات داشته است. در طول تشنج غلظت یونهای کلسیم داخل سلولی افزایش و

* عضو هیأت علمی گروه علوم پایه - فارماکولوژی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز (khayat_nouri@yahoo.com)

مطالعه مشابه بر روی موشهای صحرایی حساس شده (genetically epilepsy-prone rats یا GEPR)، نشان داده اند که BAY K 8644 با افزایش ورود کلسیم از کانالهای کلسیمی L-type، تشنجات ناشی از صدا را تشدید کرده است (۳).

درمان با داروهای ضد تشنج معمول همیشه موثر و سالم نیست و از طرف دیگر بلوک کننده های کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ نشان داده اند که در بعضی از مدل‌های حیوانی اثرات محافظتی داشته و این اثرات را حتی در انسان نیز گزارش کرده اند (۵،۱۴). بعضی از داروهای ضد تشنج همچون فنی توئین و کاربامازپین از طریق مهار مستقیم کانالهای سدیمی و به طور غیرمستقیم با جلوگیری از جریان کلسیم از غشاء نورونها و کاهش غلظت بیش از حد کلسیم داخل سلول اثر می کنند. داروهای اختصاصی که برای درمان صرع ابسنس استفاده می شوند مثل اتوسوکسیماید نوعی از کانالهای کلسیم با عنوان T-type را در نورونهای تالاموس مسدود می کنند. همچنین اثرافزایشی اتوسوکسیماید را با سایر مهارکننده های کانالهای کلسیمی از نوع L مثل نیفدیپین، نیمودیپین و دپلتیازم در مدل‌های حیوانی گزارش کرده اند (۳،۵). پژوهشگران نشان داده اند که دپلاریزاسیون نورونها که باعث تشنج می شود توسط آنتاگونیستهای کانالهای کلسیمی خاموش می شود (۶،۸). این کاهش غلظت یون کلسیم از اهداف مهم در توسعه داروهای ضد تشنج و محافظت بافت عصبی است (۳،۵،۱۵). نتایج این مطالعات، اثرات ضد تشنجی برای مسدودهای کانالهای کلسیمی پیشنهاد می کند و بنابراین احتمال دارد وراپامیل، نیفدیپین و دپلتیازم آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) را افزایش دهند. از طرف دیگر بیشتر مطالعات انجام شده توسط محققان در مدل‌های تشنجات پارشیال کمپلکس و تونیک-کلونیک عمومیت یافته انجام شده است (۵) و هیچگونه مطالعه ای در داخل و خارج از کشور مبنی بر اثرات این ترکیبات بر روی تشنجات کلونیک ناشی از PTZ وجود ندارد و پژوهش در این مورد امری ضروری به نظر می رسد.

تشنجات ایجاد شده بوسیله پنتیلن تترازول معمولاً به عنوان مدل تشنجات عمومی شونده در جوندگان بکار برده می شود. این ماده علاوه بر مهار گیرنده های $GABA_A$ ، فعالیت انفجاری نورونها را به واسطه تغییر هدایت یونی کانالهای سدیم و پتاسیم (با تغییر در روندهای مرتبط

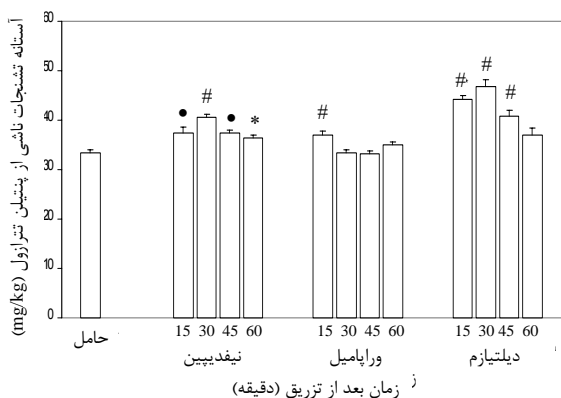
کلسیمی برای درمان تشنج می تواند مفید باشد. مسدودهای کانالهای کلسیمی همچون وراپامیل، نیفدیپین و دپلتیازم جریان یون کلسیم را از طریق کانالهای کلسیمی حساس به ولتاژ مهار می کنند (۵). کانالهای کلسیمی از زیر واحدهای پلی پپتیدی مختلف با وزن مولکولی متفاوت تشکیل شده اند. محققین نشان داده اند که کانالهای کلسیمی در قسمتهای مختلف CNS مثل قشر، هیپوکمپ، مخچه و نخاع یافت می شوند و آنتاگونیست های کانالهای کلسیمی به زیر واحدهای پلی پپتیدی کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ (VDCCs) متصل شده و از جریان Ca^{2+} جلوگیری می کنند (۶). تعدادی از آنتاگونیست های کانالهای کلسیم ممکن است از افزایش بیش از حد کلسیم نورونها پیشگیری کنند و احتمالاً این کار را از طریق مهار کانالهای کلسیمی به صورت غیراختصاصی انجام می دهند و این حالت را در تشنجات و حالات اضطراب نشان داده اند (۷). نشان داده شده است که مسدودهای کانالهای کلسیمی در مدل‌های حیوانی زیادی اثر محافظتی در بافت عصبی دارند (۷-۹). همچنین گزارش کرده اند که این داروها اثرات ضد تشنجی در بعضی از مدل‌ها داشته اند (۵،۷،۱۰) ولی در همه مدل‌ها این اثرات ثابت نشده است (۵،۱۱،۱۲). تحقیقات در سطح سلولی نشان داده است که بعضی از داروهای ضد صرع، تحریک پذیری نورونها را از طریق تداخل در عملکرد کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ کاهش می دهند و این عمل را از طریق تنظیم متابولیسم یا انتقال نوروترنسمیتر گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) یا از طریق اثر بر گیرنده های یونوتروپیک گلوتمات انجام می دهند (۹). از طرف دیگر جریان کلسیم از غشاء نورونها برای آزادسازی نوروترنسمیترها ضروری است و مسدودهای کانالهای کلسیمی، آزادسازی نوروترنسمیترهای تحریکی مثل گلوتمات را کاهش می دهند (۷-۹). در حیوانات دریافت کننده BAY K 8644 (آگونیست کانالهای کلسیمی) تشنجات تونیک-کلونیک عمومیت یافته اتفاق می افتد، که علت این حالات را تنظیم افزایشی عبور Ca^{2+} از کانالهای کلسیم وابسته به ولتاژ، از طریق گیرنده های پیریدینی که مسئول ایجاد و بقای تشنج است، مطرح می کنند (۳،۱۳). همچنین مسدودهای کانالهای کلسیمی به عنوان آنتاگونیست این کانالها توانسته است تشنجات ایجاد شده توسط BAY K 8644 را کاهش دهند. در

به سرنگ انسولینی حاوی محلول PTZ و از سوی دیگر به سرسوزن شماره ۳۰ دندانپزشکی متصل بود، با سرعت ثابت 0.5 ml/min به داخل یکی از وریدهای کناری دم موشهای خارج شده از داخل مقید کننده انفوزیون شد. انفوزیون تا زمان بروز تشنجات کلونیک اندام فوقانی و به دنبال آن تشنجات کلونیک کامل بدن حیوان ادامه می‌یافت. حداقل دوز PTZ (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) لازم جهت ایجاد تشنج کلونیک به عنوان شاخص آستانه تشنجات کلونیک در نظر گرفته می‌شد (۱۷، ۱۹).

بعد از انجام آزمایشات داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار بیان شده و جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تستهای مقایسه چندگانه توکی استفاده گردید، مقدار $p < 0.05$ برای تعیین سطح معنی داری بین گروهها در نظر گرفته شد.

نتایج:

آستانه تشنج بدست آمده در موش‌های سوری دریافت کننده نرمال سالین صفاقی (گروه کنترل) برابر با 33.4 ± 0.42 میلی گرم بر کیلوگرم بدست آمد. بررسی اثر حلالها بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ نشان داد که حلالها و حاملهای بکاررفته اثر قابل توجهی بر آستانه تشنج ندارند. برای تعیین بهترین زمان اثر ضد تشنجی وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم، این داروها با دوز 5 mg/kg در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ وریدی تزریق شدند و نتایج نشان داد که حداکثر افزایش آستانه تشنج در مورد دیلتیازم و نیفیدپین بعد از ۳۰ دقیقه ($p < 0.001$) و در مورد وراپامیل بعد از ۱۵ دقیقه ($p < 0.001$) از زمان تزریق PTZ حاصل شد (نمودار ۱). بنابراین در ادامه آزمایش از این زمانها استفاده شد.



نمودار ۱: اثر وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم با دوز 5 mg/kg بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ در زمانهای مختلف در موش‌های سوری. $p < 0.05$ *، $p < 0.01$ • و $p < 0.001$ # در مقایسه با گروه حامل هستند.

با یون کلسیم داخل سلول) تسهیل کرده و باعث تشنج می‌شود (۱۶، ۱۷). همچنین نشان داده شده است که یکی از مکانیسم‌های ایجاد کیندلینگ توسط PTZ (PTZ-kindling) در ارتباط با کانالهای کلسیمی و افزایش عبور کلسیم از غشاء نورونها در CNS است (۱۸).

هدف از این مطالعه تعیین اثر وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتتین تترازول و همچنین مقایسه این اثرات در بین سه داروی مسدود کننده کانالهای کلسیمی می‌باشد.

روش کار:

در این مطالعه تجربی از نوع مورد-شاهدی، موش‌های سوری نر نژاد NMRI، با وزن بین ۲۵-۳۰ گرم، از مؤسسه واکسن و سرم سازی رازی خریداری شده، و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. تمام آزمایشات بین ساعت ۱۶-۱۰ انجام شد. پنتتین تترازول (PTZ)، وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم از شرکت Sigma-Aldrich و توئین ۸۰ از شرکت Merck خریداری شدند. پنتتین تترازول در نرمال سالین 0.9% و وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم در محلول 5% توئین 80% حل گردیدند.

حیوانات به صورت تصادفی در گروههای درمانی قرار داده شدند (برای هر گروه $n=10$). وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم و حاملها به صورت صفاقی با حجم ثابت و بر اساس وزن هر حیوان (10 ml/kg) تجویز شدند. در ابتدا آستانه تشنجات در حیوانات دریافت کننده نرمال سالین (گروه کنترل) مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس بررسی اثر حاملها بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ با تزریق حامل سه داروی فوق، ۳۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه انجام گرفت.

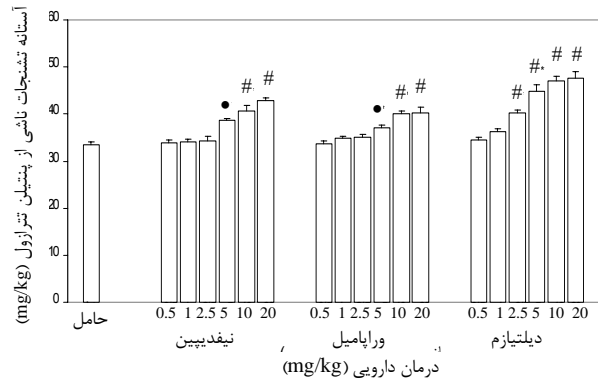
حیوانات در ادامه آزمایش، وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم را با دوز 5 mg/kg در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنج دریافت کردند تا زمان حداکثر فعالیت ضد تشنجی بدست آید. در آزمایش بعد، دوزهای مختلف وراپامیل، نیفیدپین و دیلتیازم (0.5 ، 1 ، $2/5$ ، 5 ، 10 و 20 mg/kg) یا حامل را در زمان حداکثر فعالیت ضد تشنجی داروها قبل از تعیین آستانه تشنجات ناشی از PTZ دریافت کردند.

جهت تعیین آستانه تشنجات، موش قبل از انجام آزمایش در داخل مقید کننده قرار داده شده و محلول PTZ (5 mg/ml) بوسیله یک لوله پلی اتیلن که از یک سو

کیندلینگ شیمیایی ناشی از PTZ اثر مهاری دارد و به عبارت دیگر چنین فرض می کنند که یکی از مهمترین مکانیسم های ایجاد تشنج توسط این ماده وابسته به کانالهای کلسیمی در CNS است (۱۸). این عامل وسیعاً برای ایجاد مدل های حیوانی تشنجات ناشی از مواد شیمیایی بکار برده می شود که علت قابلیت زیاد تکرارپذیری این مدل و نیز فراهم کردن زمینه ای برای مقایسه ماهیت اثر مواد شیمیایی مختلف روی تشنج تحت شرایط استاندارد، از محاسن این دارو است.

در این مطالعه، وراپامیل، نیفدیپین و دیلتیازم آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ را به صورت وابسته به دوز افزایش دادند، به طوری که بیشترین اثر را دیلتیازم و کمترین اثر را وراپامیل داشت. این نتایج با نتایج محققین مختلف که نشان دادند پیش درمانی با آنتاگونیست های کانالهای کلسیمی، فعالیت تشنج زایی مواد مختلف را کم می کند در توافق است. پژوهشگران نشان داده اند که نیفدیپین با دوز ۳۰ mg/kg تشنجات ناشی از الکتروشوک را مهار می کند. همچنین در مطالعات دیگر اثر حفاظتی کاربامازپین، دی فنیل هیدانتوئین، فنوباریتال و اسید والپروئیک توسط نیفدیپین در مقابل تشنجات ناشی از تحریکات الکتریکی افزایش می یابد ولی بر خلاف داروهای فوق اثر افزایشی در همه مدلها مشاهده نشده است (۵). در مطالعات دیگر گزارش شده است که نیفدیپین با دوز ۲۰ mg/kg اثر متوسط مهاری بر تشنجات تونیک ناشی از PTZ دارد. همچنین اثر حفاظتی داروهای ضد تشنج اسید والپروئیک، فنوباریتال و اتوسوکسیماید (آنتاگونیست کانالهای کلسیمی از نوع T) با نیفدیپین در این تشنجات افزایش یافته ولی بر خلاف داروهای فوق اثر حفاظتی دیازپام همراه با نیفدیپین در تشنجات تونیک ناشی از PTZ افزایش نمی یابد (۵،۲۰). اثر نیکاردیپین (با نیفدیپین در یک گروه قرار دارد) بر کیندلینگ ناشی از PTZ مطالعه شده و نشان داده اند که نیکاردیپین با دوز ۱۰ mg/kg باعث کاهش معنی دار شدت تشنجات در موشهای صحرایی می شود (۱۸). مطالعات دیگر نشان دادند که نیفدیپین با دوزهای بالای ۴۰ mg/kg اثر مهاری روی تشنجات ناشی از آمینوفیلین دارد (۲۱). اثر ضد تشنجی نیفدیپین در مدل تشنجات ناشی از صدا نیز گزارش شده است. ولی بعداً مشخص گردید که دوزهای بالای مسدودهای کانالهای کلسیمی باعث اختلالات سیستمیک

اثر دوزهای مختلف وراپامیل، نیفدیپین و دیلتیازم (۰/۵، ۱، ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۲۰ mg/kg) بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ نشان داد که این سه دارو به صورت وابسته به دوز باعث افزایش آستانه تشنجات ناشی از PTZ می شوند (نمودار ۲).



نمودار ۲: اثر دوزهای مختلف وراپامیل، نیفدیپین و دیلتیازم بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ در موش های سوری. $p < 0.001$ # و $p < 0.01$ • در مقایسه با گروه حامل هستند.

اثر معنی دار دیلتیازم از دوز ۲/۵ mg/kg ($p < 0.001$) و اثر دو داروی دیگر از دوز ۵ mg/kg ($p < 0.001$) شروع می شود. از نظر مقایسه بیشترین اثر ضد تشنجی را داروی دیلتیازم با دوز ۲۰ mg/kg داشت که آستانه تشنج برابر با 47.73 ± 1.22 بود. این اثر با اثر داروهای وراپامیل و نیفدیپین (۲۰ mg/kg) تفاوت معنی دار ($p < 0.001$) ولی بین اثر داروی نیفدیپین (۲۰ mg/kg) و وراپامیل (۲۰ mg/kg) تفاوت معنی دار وجود نداشت. بطور خلاصه از لحاظ مقایسه بیشترین و کمترین تغییر در آستانه تشنجات ناشی از PTZ به ترتیب مربوط به داروهای دیلتیازم و وراپامیل بود.

بحث:

در این مطالعه تزریق داخل وریدی پنتیلن تترازول باعث ایجاد تشنجات کلونیک در حیوانات شد. مشخص شده است که PTZ فعالیت انفجاری نورونها را به واسطه تغییر هدایت یونی کانالهای سدیم و پتاسیم با تغییر در روندهای مرتبط با یون کلسیم داخل سلولی، تسهیل می کند، لذا آستانه تحریک نورونها کاهش یافته و باعث دپولاریزاسیون و بروز تشنج می شود (۱۶،۱۷). از طرف دیگر نشان داده اند که نیکاردیپین (آنتاگونیست کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ از نوع L) بر روی تشنجات

نتایج این مطالعه مبنی بر اینکه اثر ضد تشنجی وراپامیل در مقایسه با دپلتیازم و نیفدیپین کمتر است، هم خوانی دارد. در مطالعه دیگر مهار کننده های کانالهای کلسیمی مثل وراپامیل، فلوناریزین و نیفدیپین از تشنجات ناشی از پنی سیلین جلوگیری کرده و دامنه و نوسانات الکتروانسفالوگرام را تغییر داده است (۲۶). مسددهای کانالهای کلسیمی بر تشنجات القا شده با N-متیل-L,D-آسپاراتات (NMDLA) و آگونیست کانالهای کلسیمی (BAY K 8644)، موثر بوده اند (۳،۲۷).

این مطالعات پیشنهاد می کنند که اثرات حفاظتی آنتاگونیست های کانالهای کلسیمی احتمالاً به دلیل بلوکه کردن کانالهای کلسیم در طول تشنج است و علت تفاوت اثر ضد تشنجی سه داروی وراپامیل، نیفدیپین و دپلتیازم را شاید بتوان به توانایی نفوذ داروها از سد خونی- مغزی و ظرفیت مسدود کردن کانالهای کلسیمی توسط هر یک از داروها ربط داد. این داروها با مسدود کردن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ در تشنجات، از افزایش کلسیم داخل سلولی جلوگیری می کنند. به خوبی مشخص شده است که افزایش Ca^{2+} داخل سلولی در بروز برخی از انواع تشنجات نقش دارد (۱،۱۸)، همچنین مشخص شده است که کاهش کلسیم خارج سلولی همراه با کاهش جریان کلسیم از غشاء نورونها تا چند ثانیه از تخلیه های نورونی که باعث ایجاد تشنج می شود، جلوگیری کرده و آستانه تحریک را افزایش می دهد (۵). از طرف دیگر بعضی از داروهای ضد تشنج مثل فنی توئین و کاربامازپین با اثر مستقیم روی کانالهای سدیمی نورونها عمل می کنند جریان یونهای کلسیمی را از غشاء نورونها مهار می کنند (۳،۵). همچنین مشخص شده است که کانالهای کلسیمی در تنظیم آزادسازی ناقل های عصبی مثل GABA و گلوتامات نقش دارند (۹-۷). بنابراین این احتمال وجود دارد که آنتاگونیست های کانالهای کلسیمی با مکانیسم مشابه عمل کنند.

نتیجه نهایی:

این مطالعه نشان داد که وراپامیل، نیفدیپین و دپلتیازم (آنتاگونیست های کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ) باعث افزایش آستانه تشنجات کلونیک ناشی از PTZ در موش سوری می شوند و احتمالاً مکانیسم اصلی ضد تشنجی مربوط به مهار کانالهای Ca^{2+} و کاهش جریان کلسیم به داخل نورونها است. البته اینکه ایمن مطلب

و قلبی- عروقی مثل کاهش شدید فشار خون، کاهش حرکات، عدم تعادل، تسکین و گرگرفتگی می شود (۳،۵). در بیماری که دچار صرع ناعلاج بودند، گزارش شده است که نیفدیپین در یک مطالعه کنترل نشده، تعداد دفعات تشنج را کاهش داده است. در مطالعه دیگر که به صورت دو سوپه کور کنترل شده بود، اثر ضد تشنجی خفیف توسط نیفدیپین مشاهده شد (۲۲). 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، گرگرفتگی و کاهش فشار خون، که در انسان بارزتر از مدل های حیوانی بود. با وجود این تجویز این دارو بعد از ۲۴ و ۷۲ ساعت درصد امواج الفا و تتا را افزایش و برعکس درصد امواج دلتا را در الکتروانسفالوگرام (EEG) کاهش می دهد (۵). علت تجویز مکرر نیفدیپین مربوط به نیمه عمر کم دارو (۴ ساعت) است. اثر متابولیسم عبور اول (first pass metabolism) بالا توسط سیستم ایزوآنزیم های سیتوکروم P-450 3A4 در کبد، دلیل این نیمه عمر کم دارو است (۲۳).

در مطالعه بر روی تشنجات مدل های حیوانی پژوهشگران نشان داده اند که دپلتیازم اثرات حفاظتی بر علیه تشنجات ناشی از صدا و تحریکات الکتریکی دارد ولی بر خلاف دو مدل فوق در تشنجات ناشی از آمینوفیلین و تونیک پنتیلین تترازول اثر چندانی نداشت (۲۰،۲۱،۲۴). مشخص شده است تجویز همزمان دپلتیازم همراه با کاربامازپین و دی فنیل هیدانتوئین بر خلاف فنوباریتال و اسید والپروئیک، اثر حفاظتی داروها را در مدل تشنجات درموش سوری افزایش داد. در تشنجات ناشی از پنتیلین تترازول دپلتیازم بر خلاف اسید والپروئیک، فنوباریتال و دیازپام، اثر ضد تشنجی اتوسوکسیماید را افزایش داد (۲۰).

وراپامیل در مدل های حیوانی مختلف به تنهایی و همراه با داروهای ضد تشنج دیگر اثرات ضد تشنجی چندانی نشان نداده است (۲۰،۲۱). علت این اثر کم وراپامیل را احتمالاً می توان به نفوذ ضعیف این دارو از سد خونی- مغزی ارتباط داد (۲۵). البته در تحقیق بر روی موش سوری تجویز داخل بطن مغزی وراپامیل بر خلاف مسددهای کانالهای کلسیمی دیگر هیچگونه اثر حفاظتی بر علیه تشنجات ناشی از صدا نشان نداد (۲۴). این مطالعات نشان می دهد که وراپامیل نسبت به مسددهای کانالهای کلسیمی دیگر، اثر ضد تشنجی چندانی ندارد و با

- 1988; 27(5): 451-458.
13. Shelton RC, Grebb JA, Freed WJ. Induction of seizures in mice by intracerebroventricular administration of the calcium channel agonist BAY K 8644. *Brain Res.* 1987; 402: 399-402.
 14. Overweg J, Binnie CD, Meijer JW, Meinardi H, Nuijten ST, Schmaltz S, Wauguier A. Double-blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia.* 1984; 25: 217-222.
 15. Rogowski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanism and clinical efficiency with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharm Rev.* 1990; 42: 223-286.
 16. Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol EXP Ther.* 2001; 298: 986-995.
۱۷. ثمینی م، شفارودی ح، اله دینی س. اثر لیندان بر آستانه تشنجات کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول در موش‌های سوری. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه تهران*، سال ۶۳، شماره ۷، ۱۳۸۴: ۵۳۷-۵۲۹.
18. Hassan H, Grecksch G, Rührich H, Krug M. Effects of nifedipine, an antagonist of L-type voltage-dependent calcium channels, on kindling development, kindling-induced learning deficits and hippocampal potentiation phenomena. *Neuropharmacology.* 1999; 38: 1841-1850.
 19. Homayoun H, Sayyah M, Dehpour AR. The additive effect of opioids and nitric oxide in increasing pentylentetrazole-induced seizure threshold in cholestatic mice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17: 96-101.
 20. Czuczwar SJ, Malek U, Kleinrok Z. Influence of calcium channel inhibitors upon the anticonvulsant efficacy of common antiepileptics against pentylentetrazole-induced convulsions in mice. *Neuropharmacology.* 1990; 29: 943-948.
 21. Czuczwar SJ, Chodkowska A, Kleinrok Z, Malek U, Jagiello-Wójtowicz E. Effects of calcium channel inhibitors upon the efficacy of common antiepileptic drugs. *Eur J Pharmacol.* 1990; 176: 75-83.
 22. Larkin JG, Binnie CD, Brodie NJ. Calcium antagonism. A role in the treatment of epilepsy. *J Epilepsy.* 1992; 5: 38-48.
 23. Michalets EL. Update, clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy.* 1998; 18: 84-112.
 24. De Sarro GB, Meldrum BS, Nistico G. Anticonvulsant effects of some calcium entry

را بتوان به انسان تعمیم داد جای سوال است و اثر ضد تشنجی آنتاگونیست های کانالهای کلسیمی در انسان نیاز به بررسی های بیشتری دارد.

سپاسگزاری:

بدین وسیله از آقایان سید رضی بهاورنیا و مهدی هراثی (کارشناس آزمایشگاه) که در انجام این مطالعه مرا یاری رساندند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

منابع:

1. Khanna N, Bhalla S, Verma V, Sharma KK. Modulatory effects of nifedipine and nimodipine in experimental convulsions. *Indian J Pharmacol.* 2000; 32: 347-352.
2. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM. Jr. Anticonvulsant effects of dihydropyridine Ca²⁺ antagonists in electrocortical shock seizures. *Epilepsia.* 1990; 31: 68-74.
3. Van Luijtelaa ELJM, Ales N, Coenen AML. Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia.* 1995; 36(1): 86-92.
4. Stephen CC. Voltage-gated ion channelopathies of the nervous system. *Clin Neurosci Res* 2001; 1: 104-117.
5. Kulak W, Sobaniec W, Wojtal K, Czuczwar SJ. Calcium modulation in epilepsy. *Pol J Pharmacol.* 2004; 56: 29-41.
6. Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall W. Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37: 361-396.
7. Carbone E, Swandulla D. Neuronal calcium channels, kinetics, blockade and modulation. *Prog Biophys Mol Biol.* 1989; 54: 31-58.
8. Ryan SG. Ion channels and the genetic contribution to epilepsy. *J Child Neurol* 1999; 14: 58-66.
9. Speckmann EJ, Straub H, Kohling R. Contribution of calcium ions to the generation of epileptic activity and antiepileptic calcium antagonism. *Neuropsychobiology* 1993; 27: 122-126.
10. Kulak W, Sobaniec W. Anticonvulsant effects of calcium antagonists in the experimental seizures in the rat. *Neurosci Jpn.* 1993; 19: 107-112.
11. Twum-Ampofo A, Littleton HW, Dolores CS. Effects of calcium channel entry blockers on cocaine and amphetamine-induced motor activities and toxicities. *Life Sciences.* 1993; 53(26): 1947-1956.
12. Vezzani A, Wu HQ, Stasi MA, Angelico P, Samanin R. Effect of various calcium channel blockers on three different models of limbic seizures in rats. *Neuropharmacology*

- blockers in DBA/2 mice. Br J Pharmacol. 1988; 93: 247-256.
25. Hamann SR, Todd GD, McAllister RG Jr. The pharmacology of verapamil. Tissue distribution of verapamil and norverapamil in rat and dog. Pharmacology 1983;27:1-8.
26. Kriz J, Župan G, Simonić A. Differential effects of dihydropyridine calcium channel blockers in kainic acid-induced experimental seizures in rats. Epilepsy Res. 2003; 52: 215-225.
27. Palmer GC, Stagnitto ML, Ray RK, Knowles MA, Harvey R, Garske GE. Anticonvulsant properties of calcium channel blockers in mice: NMDLA and BAY K 8644-induced convulsions are potently blocked by the dihydropyridines. Epilepsia 1993;34:372-380.

Archive of SID