

مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

سال دوم، جلد ۲، شماره اول، ۱۳۸۱

اثرات قلبی- عروقی سه ترکیب صناعی جدید مهارکننده کانال‌های کلسیمی در خرگوش حمید نجفی پور^{۱*}، شاپور رحمانی^۲، علیرضا فرومدی^۳

خلاصه

سابقه و هدف: داروهای مهارکننده کانال‌های کلسیمی دی‌هیدروپیریدینی با سرگروهی نیفدیپین گروه مهمی از داروها می‌باشند که کاربرد وسیعی در درمان بسیاری از بیماریهای قلبی- عروقی به‌ویژه فشار بالا دارند. در این مطالعه اثر سه ترکیب صناعی جدید از آنالوگ‌های استری نیفدیپین بر فشار خون، نیروی انقباضی و ضربان قلب در شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا در خرگوش مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: برای این منظور ۲۴ خرگوش از نژاد سفید نیوزلندی در سه گروه هشت‌تایی با تزریق داخل صفاقی دیاپام و پنتوباریتال سدیم بیهوش شدند. شریان رانی جهت ثبت فشار خون شریانی، ورید رانی جهت تزریق داروی بیهوشی و فنیل‌فرین و ورید ژوگولار جهت تزریق ترکیبات جدید کانول گذاری شد. کانول دیگری از طریق شریان کاروتید به داخل بطن چپ وارد گردید تا با ثبت فشار داخل بطن امکان محاسبه dp/dt به عنوان شاخص نیروی انقباضی قلب فراهم گردد. آنگاه: الف- در حیوانات گروه اول یک میلی‌لیتر از محلول^۴ ۱۰ مولار نیفدیپین از طریق ورید ژوگولار تزریق شد، پنج دقیقه بعد یک میلی‌لیتر از محلول^۴ ۱۰ مولار یکی از ترکیبات جدید تزریق گردید. سپس مراحل فوق با غلظت^۳ ۱۰۰ مولار نیفدیپین و ترکیب مورد آزمایش تکرار شد. ب- با استفاده از تزریق محلول فنیل‌فرین، فشار خون به میزان حداقل ۲۰ میلی‌متر جیوه بالا برده شد و پس از آن کلیه مراحل بندالف تکرار شد. اقدامات ذکر شده در بندهای الف و ب در مورد دو ترکیب دیگر در دو گروه دیگر حیوانات انجام شد.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده حاکی از این است که نیفدیپین در شرایط فشار خون بالا، فشار متوسط شریانی را ۲۲/۱ درصد، نیروی انقباضی قلب را ۱۹/۷ درصد کاهش و ضربان قلب را ۴/۸ درصد افزایش داد. ترکیب شماره ۱ با همان غلظت، فشار متوسط شریانی را ۷/۵ درصد و نیروی انقباضی را ۸/۳ درصد کاهش داد ولی اثری بر ضربان قلب نداشت. ترکیب شماره ۲ فشار متوسط را ۹ درصد، نیروی انقباضی را ۱۱/۲ درصد کاهش داد ولی اثری بر ضربان قلب نداشت. اثر ترکیب شماره ۳ بر متغیرهای مذکور به ترتیب ۱۰/۲ درصد و ۷/۶ درصد کاهش و ۱/۴ درصد افزایش بود. در مقایسه با نیفدیپین هر سه ترکیب اثر ضعیف‌تری بر فشارخون و نیروی انقباضی قلب داشتند ولی ترکیبات شماره ۱ و ۲ ضربان قلب را بصورت معنی‌داری ($p < 0.05$) کاهش دادند. اثرات هر سه ترکیب در غلظت^۴ ۱۰۰ مولار نیز نسبت به غلظت^۴ ۱۰ مولار نیفدیپین ضعیف‌تر بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه ترکیب شماره ۲ از نظر اثر بر فشار خون و نیروی انقباضی از دو ترکیب دیگر به نیفدیپین نزدیکتر است، بدون آنکه ضربان قلب و مصرف اکسیژن آن را افزایش دهد از این رو می‌توان با ایجاد تغییراتی در ترکیب آن در جهت افزایش قدرت کاهندگی فشار خون آن، از خصوصیت مثبت عدم افزایش ضربان قلب آن استفاده کرد و در صورت تأیید کمتر بودن عوارض جانبی آن نسبت به نیفدیپین، از آن می‌توان در افراد مبتلا به پرفشاری خون همراه با نارسای عروق کرونر استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی، مشتقات دی‌هیدروپیریدینی جدید، پرفشاری خون، نیروی انقباضی قلب، ضربان قلب

۱* - دانشیار فیزیولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان (نویسنده مسئول)

۲ - فوق لیسانس فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳ - دانشیار شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقدمه

فشار خون شریانی شاخصی مهم در ارزیابی وضعیت قلبی-عروقی افراد به شمار می‌رود [۳]. فشار خون تحت تأثیر دو عامل برون ده قلبی و مقاومت عروقی محیطی می‌باشد. برون ده قلبی بیشتر بوسیله عواملی از قبیل تعداد ضربان قلب و وضعیت اینوتروپیکیتی آن که تحت تأثیر غلظت کلسیم می‌باشند، کنترل می‌شود. مقاومت محیطی عمدتاً تحت تأثیر میزان انقباض پایه عروقی که خود وابستگی زیادی به غلظت کلسیم داخل سلولی عضلات صاف عروقی دارد، قرار می‌گیرد. مطالعات انجام شده نشان داده است که در بسیاری از بیماران مبتلا به پرفشاری خون، صرف‌نظر از علت بوجود آورنده بیماری، مقاومت عروقی محیطی افزایش می‌یابد. دلایل مهمی ارائه شده است که علت افزایش مقاومت محیطی، تنگی عروقی ناشی از افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم ممکن است از یک نقص ارثی در غشاء سلولی یا تغییر ژنتیکی در ساختمان پمپ سدیم-پتاسیم ناشی شود، اگرچه عوامل هورمونی و عصبی نیز ممکن است در افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم و بالا رفتن مقاومت عروقی محیطی نقش داشته باشند [۱۵]. با توجه به نکات ذکر شده روشن می‌شود که تغییرات غلظت یون کلسیم داخل سلولی از طریق اثر بر مقاومت محیطی و قدرت انقباضی قلب می‌تواند اثرات مهمی بر فشار خون شریانی داشته باشد. مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی گروه مهمی از داروها می‌باشند که فشار خون را از طریق کاهش مقاومت عروقی محیطی و کاهش فعالیت قلب پایین می‌آورند [۸]. اثرات کاهنده فشار خون این داروها در بیماران مبتلا به پرفشاری خون آشکارتر است [۵].

امروزه سه دسته از مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی وجود دارند: دی‌هیدروپیریدین‌ها (مثل نیفدیپین و

نیکاردیپین) تمایل زیادی به کانال‌های کلسیمی عضلات صاف داشته و به‌عنوان گشادکننده عروق شریانی عمل می‌کنند و اثر کمی بر عضله قلب دارند. گروه فنیل آلکیل آمین‌ها (مثل وراپامیل) که تمایل زیادی به قلب دارند و بنزوتیازپین‌ها (مثل دیلتیازم) اثرات حد واسطی بین دو گروه ذکر شده دارند. مشتقات دی‌هیدروپیریدینی مانند نیکاردیپین، نیتروندیپین و نیفدیپین همزمان با کاهش فشار خون، تاکیکاردی رفلکسی متوسط تا شدید را ایجاد می‌کنند که این از معایب آنهاست، در صورتی که وراپامیل و دیلتیازم با اثر مستقیم بر گره سینوسی-دهلیزی ضربان قلب را کاهش می‌دهند. به‌همین دلیل استفاده توأم مشتقات دی‌هیدروپیریدینی و فنیل آلکیل آمین‌ها یا بنزوتیازپین‌ها برای جلوگیری از تاکیکاردی رفلکسی توصیه شده است [۵]. در این رابطه بررسی‌های فارماکولوژیکی که توسط ویتینگ^۱ (۱۹۸۷) بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفت نشان داد که نیکاردیپین در سگ دارای فشار خون ناشی از نارسایی کلیوی، کاهش قابل ملاحظه‌ای در فشار خون شریانی ایجاد می‌کند اما این کاهش همراه با افزایش رفلکسی ضربان قلب می‌باشد [۱۴].

لوکالی^۲ و همکاران (۱۹۹۸) طی مطالعه‌ای بر روی موش صحرایی مشاهده کردند که آنتاگونیست‌های کلسیم باعث ایجاد خیز محیطی در بیماران فشارخونی می‌شوند [۷]. این اثر مربوط به تأثیر آنتاگونیست‌های کلسیم بر نفوذپذیری عروق می‌باشد [۱۱]. ولدیولیسو^۳ و همکاران (۱۹۹۷) بر اساس مطالعه‌ای که بر روی موش صحرایی برای مقایسه اثرات همودینامیک الگولدیپین با نیفدیپین انجام دادند. نتیجه گرفتند که الگولدیپین نیز همانند نیفدیپین فشار خون

1- Whiting
2- Lacolley
3- Valdivielso

تحقیق قلبی سنتز گردیده‌اند، ابتدا در یک مطالعه راهنما در سه خرگوش بررسی شدند و از میان آنها سه ترکیب زیر که اثر بهتری داشتند انتخاب، و اثرات آنها بر روی فشار خون، نیروی انقباضی و ضربان قلب در خرگوش مورد بررسی قرار گرفت.

ترکیب شماره ۱ (C22H25N3O4S) (شکل ۱-ب) که نام شیمیایی آن [۳-متیل-۵-بنزیل-۱،۴-دی هیدرو-۲،۶-دی متیل-۴- (۱-متیل-۲-متیل-تیو-۵-ایمیدازولیل) -۳،۵-پیریدین دی کربوکسیلات] و وزن مولکولی آن ۴۲۶ می‌باشد، از نظر ساختمانی در مقایسه با نیفدیپین (شکل ۱-الف) به جای گروه اورتونیتروفنیل در موقعیت C4 گروه ۱-متیل-۲-متیل-تیو-۵-ایمیدازولیل و در موقعیت C5 به جای گروه متیل کربوکسیلات نیفدیپین یک گروه بنزیل کربوکسیلات جایگزین شده است.

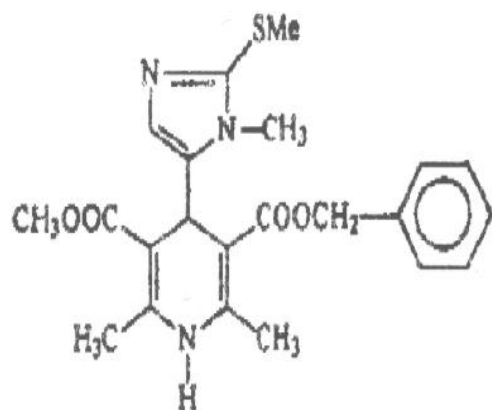
ترکیب شماره ۲ (C28H29N3O4S) (شکل ۱-ج) که نام شیمیایی آن [دی بنزیل-۱،۴-دی هیدرو-۲،۶-دی متیل-۴- (۱-متیل-۲-متیل-تیو-۵-ایمیدازولیل) -۳،۵-پیریدین دی کربوکسیلات] و وزن مولکولی آن ۴۹۱ می‌باشد، از نظر ساختمانی در مقایسه با نیفدیپین (شکل ۱-الف) به جای گروه اورتونیتروفنیل در موقعیت C4 گروه ۱-متیل-۲-متیل تیو-۵-ایمیدازولیل و در موقعیت‌های C3 و C5 به جای دو گروه متیل کربوکسیلات دو گروه بنزیل کربوکسیلات جایگزین شده است.

ترکیب شماره ۳ (C30H33N3O4S) (شکل ۱-د) که نام آن [دی فنتیل-۱،۴-دی هیدرو-۲،۶-دی متیل-۴- (۱-متیل-۲-متیل-تیو-۵-ایمیدازولیل) -۳،۵-پیریدین دی کربوکسیلات] و وزن مولکولی آن ۵۱۹ می‌باشد از نظر ساختمانی در مقایسه با نیفدیپین (شکل ۱-الف) به جای گروه اورتونیتروفنیل در موقعیت C3 و C5 به جای دو گروه

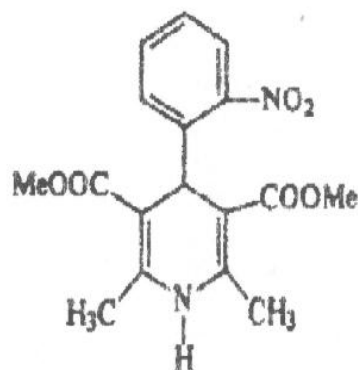
شربانی را با یک روش وابسته به دوز کاهش می‌دهد. هر دو دارو شاخص نسبت تغییرات فشار بطن به زمان ($\max dp/dt$) مربوط بطن چپ را کاهش می‌دهند در حالی که تغییر قابل ملاحظه‌ای در فشار ورید مرکزی ایجاد نمی‌کنند. ولی نیفدیپین تاکیکاردی رفلکسی ایجاد می‌کند الگولیدیپین چنین اثری از خود نشان نمی‌دهد و به نظر می‌رسد این دارو کانال‌های کلسیمی نوع L و T در بافت‌های گرهی قلب را نیز که در تولید ایمپالس نقش دارند، مهار می‌کند. داروهایی که تاکیکاردی رفلکسی ایجاد نمی‌کنند مصرف اکسیژن قلب را افزایش نداده و می‌توانند برای درمان بیماران با پرفشاری خون که دچار بیماری‌های عروق کرونری نیز می‌باشند مناسب باشند [۱۰]. با وجود این امتیاز الگولیدیپین هنوز نیاز برای سنتز داروهای جدیدی که اثر طولانی‌تر و اختصاصی‌تر و فراهمی زیستی بالاتری داشته باشند وجود دارد.

با توجه به اهمیت و کاربرد زیاد داروهای مهارکننده کانال‌های کلسیمی، تلاش زیادی برای سنتز نسل دوم داروهای مشابه نیفدیپین که شروع آرام‌تر، اثر طولانی‌تر و فراهمی زیستی بالاتری داشته باشند و به صورت تک دوز روزانه قابل استفاده باشند، صورت گرفته است. روشن شده است که تغییر و جابجایی الگوی استخلافی در موقعیت‌های C4 و C3 و C5 نیفدیپین (شکل ۱-الف) فعالیت و اختصاصی‌تر عمل کردن دارو نسبت به بافت را تغییر می‌دهد [۱۳]. در آزمایشگاه شیمی دارویی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان گروهی از مشتقات نیفدیپین سنتز شده است که در قالب یک طرح در سال ۱۳۷۸ تعداد ۸ عدد از آنها از نظر اثر بر فشار خون، نیروی انقباضی و ضربان قلب در خرگوش مورد آزمایش قرار گرفتند که از میان آنها سه ترکیب غربال شدند [۱،۲]. در مطالعه حاضر ۹ ترکیب دیگر سنتزی از این گروه که با الهام از نتایج

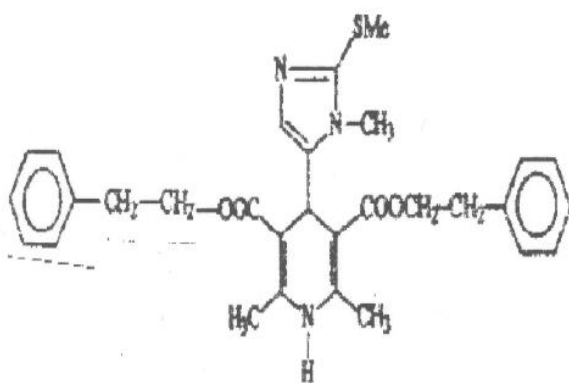
متیل کربوکسیلات، دو گروه فنیل کربوکسیلات جایگزین شده است.



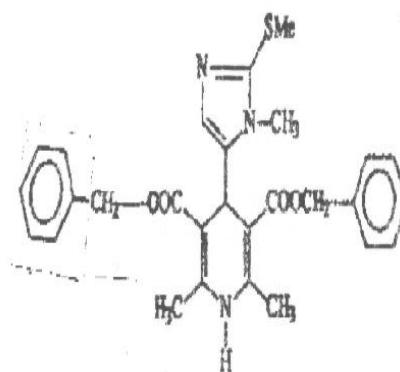
ب- ترکیب شماره ۱
MW=429



الف- نیفدیپین
MW=346



د - ترکیب شماره ۳
MW=519



ج - ترکیب شماره ۲
MW=491

شکل ۱: ساختمان فرمولی گسترده نیفدیپین و سه ترکیب سنتزی جدید مطالعه شده در مطالعه حاضر.

ترکیبات سنتزی با جایگزین ساختن گروه ۱- متیل-۲-متیل تیو-۵-ایمیدازولیل در موقعیت C4 به جای گروه اورتونیترو فنیل نیفدیپین و استرهای با زنجیر طویل تر در موقعیت های C3 و C5 سنتز شده اند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی و آزمایش‌ها بر روی ۲۴ خرگوش از نژاد سفید نیوزلندی از هر دو جنس با محدوده وزنی ۲-۳/۳ کیلوگرم که به‌طور تصادفی به سه گروه ۸ تایی تقسیم شدند، انجام و اعمال زیر بر روی هر یک از حیوانات انجام گردید. حیوانات ابتدا به‌وسیله تزریق داخل صفاقی پنتوباریتال سدیم (۳۰ mg/kg، سیگما-امریکا) و تزریق داخل صفاقی دیازپام (۷ mg/kg دارو پخش - ایران) بیهوش شدند. پس از کانول گذاری تراشه، در طول جراحی بیهوشی به‌وسیله هالوتان ۱٪ (ICI هند) در مخلوط ۳۰٪ اکسیژن و ۶۹٪ N₂O از طریق کانول داخل نای حفظ می‌شد. در پایان اعمال جراحی، بیهوشی گازی قطع و از پنتوباریتال سدیم (با دوز اولیه ۳۰ mg/kg و دوز (۱۰ mg/kg/h) از طریق کانول ورید رانی استفاده شد. علت قطع هالوتان اثر گشادکنندگی عروقی این ماده است که با اثر گشادکنندگی داروهای مهارکننده کانال‌های کلسیمی مورد آزمایش تداخل می‌نماید. نای حیوان نیز توسط یک کانول با قطر مناسب کانول گذاری گردید تا بتواند به‌طور خودبخود از هوای معمولی یا از ترکیب گاز بیهوشی تنفس نماید. دو کانول پر شده از سرم هپارینه (۷ واحد هپارین در میلی‌لیتر Leo - دانمارک) داخل شریان و داخل ورید رانی گذاشته می‌شد. کانول شریانی جهت ثبت فشار خون و کانول وریدی جهت تزریق دوزهای تکمیلی پنتوباریتال و نیز تزریق فنیل افرین بوسیله پمپ اینفیوژن استفاده شد. کانول گذاری ورید ژوگولار جهت تزریق داروهای مهارکننده کانال‌های کلسیمی شامل نیفدیپین (دارو پخش-ایران) و ترکیبات صناعی جدید انجام گردید. استفاده از مسیری مستقل جهت تزریق این داروها به این منظور صورت گرفت که از تداخل اثر دیگر داروهای مورد استفاده (چون

پنتوباریتال و فنیل افرین) که ممکن است در داخل کانول ورید رانی باقی مانده باشند، جلوگیری شود. جهت ارزیابی قدرت انقباضی قلب از شاخص نسبت تغییرات فشار بطن به زمان (dp/dt) استفاده شد. برای این منظور کانولی از یکی از سرخرگهای کاروتید به بطن چپ وارد گردید. کانول‌های بطن چپ و شریان رانی به ترانس‌دیوسرهای فشار متصل و به‌طور مداوم تغییرات فشار شریانی و بطن چپ روی نوار فیزیوگراف (Beckman مدل R611 - امریکا) ثبت گردید.

تهیه محلول‌های دارویی مورد استفاده : برای تهیه محلول ۱۰^{-۳} مولار نیفدیپین (وزن مولکولی ۳۴۶) ۳۴/۶ میلی‌گرم از آن با افزودن ۰/۲ میلی‌لیتر دی‌متیل‌سولفاکساید^۱ و ۰/۸ میلی‌لیتر الکل حل گردید (محلول استوک) و در هر جلسه ۰/۱ میلی‌لیتر از این محلول را با اضافه کردن ۹/۹ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی رقیق گردید تا محلول ۱۰^{-۳} مولار نیفدیپین بدست آید. ۰/۵ میلی‌لیتر از این محلول به ۴/۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی اضافه گردید تا محلول ۱۰^{-۴} مولار نیفدیپین تهیه شود. لازم به‌ذکر است جهت اطمینان از عدم وجود اثر DMSO که بصورت ۰/۲٪ در محلول ۱۰^{-۳} مولار و ۰/۰۲٪ در محلول ۱۰^{-۴} مولار نیفدیپین وجود دارد غلظت‌های ۰/۰۲٪ و ۰/۲٪ آن در سرم فیزیولوژی تهیه و در چند مورد از کانول ورید ژوگولار به حیوان تزریق شد و اثری بر فشار خون یا نیروی انقباضی قلب مشاهده نشد. برای آماده سازی ترکیبات صناعی جدید، بر اساس وزن مولکولی این ترکیبات، مقدار لازم جهت تهیه محلول ۱۰^{-۳} مولار از هر کدام از ترکیبات به همان روش تهیه محلول استوک نیفدیپین عمل گردید. محلول فنیل افرین (سیگما-امریکا) ۱۰^{-۵} × ۲ مولار در سرم فیزیولوژی تهیه گردید. محلول‌های

1-Dimethyl Sulfoxide(DMSO)

عروقی حیوان تحمل گردد. زمانی که فشار خون به اندازه حداقل ۲۰ میلی‌متر جیوه افزایش یافت و حالت تثبیت شده پیدا کرد. مراحل ذکر شده در بخش ۱ در مورد تزریق نیفدیپین و ترکیبات صناعی جدید عیناً تکرار گردید. در انتهای آزمایش با تزریق ۲-۳ میلی‌لیتر محلول کلروپتاسیم اشباع، از طریق کانول وریدی به زندگی حیوان در حالت بیهوشی خاتمه داده شد.

محاسبه فشار متوسط شریانی، dp/dt و ضربان قلب:

فشار خون متوسط شریانی با استفاده از فرمول $mean = Pd + 1/3 (Ps - Pd)$ که در آن Pd فشار دیاستولی و Ps فشارسیستولی است و مقادیر آنها از روی منحنی فشار شریانی نوار فیزیوگراف استخراج می‌شد، محاسبه گردید. هم‌چنین شاخص dp/dt با تقسیم حداکثر فشار بطن چپ بر مدت زمان مرحله سیستولی (از شروع منحنی تا رسیدن آن به قله) با استفاده از منحنی ثبت شده با سرعت 100 mm/Sec محاسبه گردید.

روش آماری:

ضربان قلب در هر مرحله با استفاده از منحنی فشار شریانی یا منحنی فشار بطن که با سرعت زیاد ثبت شده بود محاسبه گردید. میانگین تغییرات سه شاخص فوق در یک گروه حیوان در اثر ترکیب صناعی با میانگین تغییرات آنها در اثر نیفدیپین و هم‌چنین برای مقایسه اثر غلظت‌های یکسان از هر کدام از داروهای شرایط فشار خون طبیعی با اثر همان غلظت‌ها در فشار خون بالا از آزمون آماری $paired t\text{-test}$ استفاده شد. در صورت لزوم برای مقایسه بین گروهی در مورد متغیرهای مذکور از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. مقادیر $p < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

دارویی مورد استفاده، قبل از تزریق به حیوان با استفاده از بن ماری تا 37°C درجه سانتی‌گراد گرم شدند.

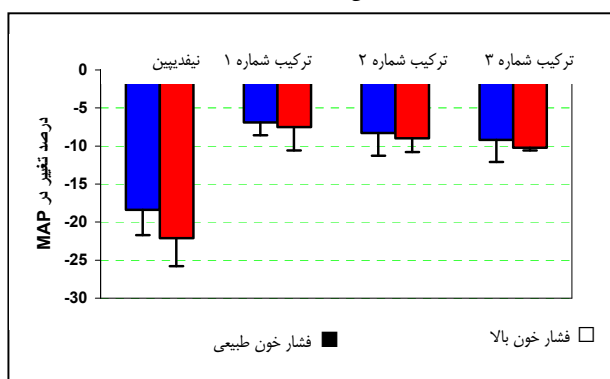
ارزیابی اثرات ترکیبات صناعی بر فشار خون، قدرت

انقباضی و ضربان قلب:

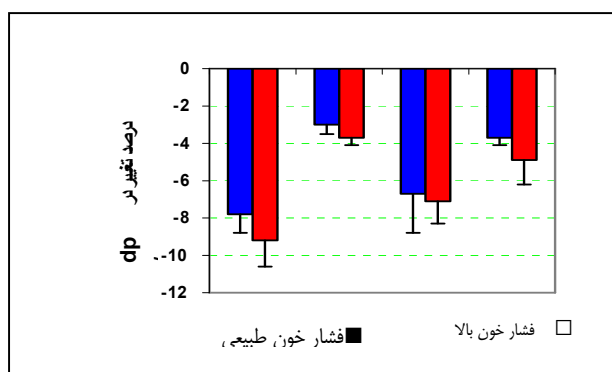
۱- بررسی اثرات ترکیبات بر فشار خون طبیعی: یک ساعت پس از پایان اعمال جراحی و قبل از تزریق دارو چند منحنی با سرعت 100 mm/Sec از فشار خون شریانی و فشار داخل بطن چپ به‌عنوان منحنی کنترل ثبت شده و پس از کاهش سرعت به میزان پایه، یک میلی‌لیتر از محلول 10^{-4} مولار نیفدیپین از طریق ورید ژوگولار در مدت یک دقیقه و به آرامی تزریق شد و به هنگام رسیدن فشار به کمترین مقدار برای چند ثانیه دوباره چند منحنی با سرعت 100 mm/Sec ثبت گردید. حداقل ۵ دقیقه بعد که فشار خون و فشار بطن چپ به سطح قبل از تزریق برمی‌گشت یک میلی‌لیتر از محلول 10^{-4} مولار یکی از ترکیبات صناعی جدید تزریق می‌شد و مجدداً منحنی با سرعت زیاد ثبت شد. بیست دقیقه بعد از مراحل ذکر شده با استفاده از محلول‌های 10^{-3} مولار نیفدیپین و ترکیب صناعی مورد استفاده تکرار شد. در بعضی از آزمایش‌ها نیفدیپین مقدم بر ترکیب صناعی و در بعضی دیگر ترکیب صناعی مقدم بر نیفدیپین تزریق گردید. در هر گروه از حیوان‌ها فقط یک ترکیب صناعی در کنار نیفدیپین مورد آزمایش قرار گرفت.

۲- بررسی اثرات ترکیبات بر فشار خون بالا (هیپرتانسیون): پس از برگشت فشار خون شریانی به سطح طبیعی در پایان آخرین تزریق قبلی، با تزریق فنیل‌افرین که یک داروی آلفا-۱ آگونیست بوده و ایجاد انقباض عروقی می‌نماید، فشار خون افزایش و حالتی مشابه هیپرتانسیون ایجاد گردید. محلول فنیل‌افرین بوسیله پمپ مخصوص اینفیوژن با سرعت $2-1/5$ میلی‌لیتر در دقیقه تزریق گردید تا افزایش حجم به راحتی بوسیله سیستم قلبی-

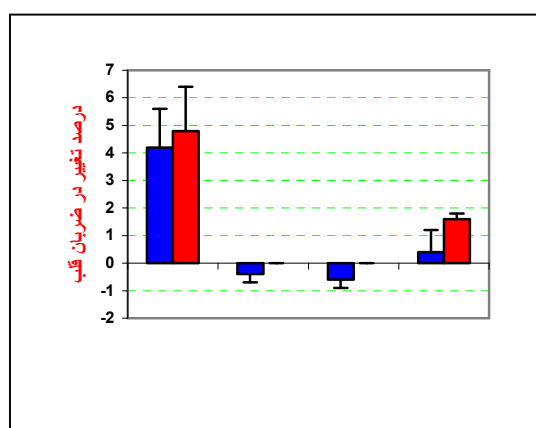
ترکیب بر ضربان قلب مشابه نیفدیپین بود اما اثر ضعیف تری داشت (شکل ۲).



شکل ۲- A: نمایش تغییرات در فشار متوسط شریانی (MAP) در سه گروه ۸ تایی خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق یک میلی‌لیتر از محلول‌های 10^{-4} مولار نیفدیپین، ترکیب شماره ۱، ترکیب شماره ۲ و ترکیب شماره ۳ در شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا. اثرات ترکیبات شماره ۱ و ۲ و ۳ بطور معنی‌داری ضعیفتر از نیفدیپین می‌باشد ($p < 0.05$).



شکل ۲- B: نمایش تغییرات dp/dt بطن چپ در خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق یک میلی‌لیتر از محلول‌های 10^{-4} مولار، نیفدیپین، ترکیبات شماره ۱ و ۲ و ۳ در شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا. تفاوت معنی‌داری بین اثرات ترکیبات شماره ۱ و ۲ با نیفدیپین وجود دارد یعنی این‌که هر دو ترکیب از نیفدیپین ضعیفتر می‌باشند ($p < 0.05$).

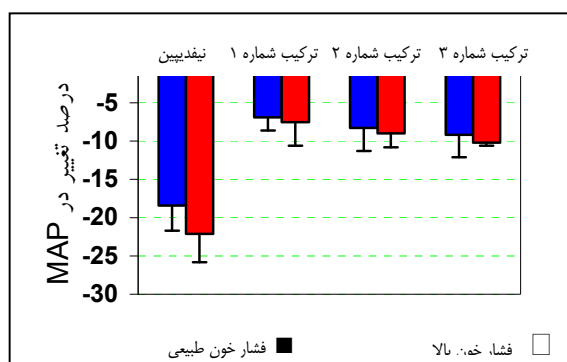


نتایج

الف- اثر محلول 10^{-4} مولار نیفدیپین و سه ترکیب صناعی جدید بر فشار خون، نیروی انقباضی و ضربان قلب در فشار خون طبیعی و فشار خون بالا:

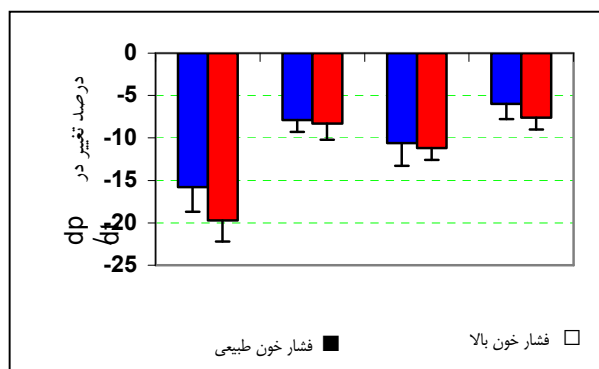
تزریق وریدی یک میلی‌لیتر از محلول 10^{-4} مولار نیفدیپین (معادل ۳۴/۶ میکروگرم) در حیوان با فشار خون طبیعی، فشار خون متوسط شریانی (MAP) را به میزان ۹/۳ درصد و dp/dt بطن چپ را به میزان ۷/۸ درصد کاهش و ضربان قلب (HR) را ۳/۲ درصد افزایش داد در حالی که در حیوان با فشار خون بالا در اثر تزریق همین مقدار نیفدیپین MAP به میزان ۱۱/۱ درصد و dp/dt به میزان ۳/۴ درصد افزایش داشت (شکل ۲).

مقدار پایه MAP در شرایط فشارخون طبیعی 72 ± 5 میلی‌متر جیوه و در شرایط فشار خون بالا 118 ± 13 میلی‌متر جیوه بود. مقادیر پایه dp/dt و HR در شرایط فوق به ترتیب 2875 ± 514 و $201/3 \pm 359$ میلی‌متر جیوه بر ثانیه و 286 ± 6 و 231 ± 8 ضربان در دقیقه بود. در شرایطی مشابه با نیفدیپین، یک میلی‌لیتر از محلول 10^{-4} مولار ترکیب شماره ۱ (معادل ۴۲/۶ میکروگرم) در شرایط با فشار خون طبیعی و فشار خون بالا به‌طور معنی‌داری اثر ضعیف تری بر روی MAR، dp/dt و HR داشت که در شکل ۲، نشان داده شده است. اثر این ترکیب بر MAP به‌طور معنی‌دار ضعیف‌تر از نیفدیپین بود ولی اثر آن بر نیروی انقباضی مشابه نیفدیپین بر روی HR در جهت عکس نیفدیپین بود (شکل ۳). با تزریق محلول 10^{-4} مولار ترکیب شماره ۳ (معادل ۵۱/۹ میکروگرم) به یک گروه دیگر حیوان‌های تحت آزمایش، کاهش ایجاد شده در شاخص‌های MAR، dp/dt و HR در هر دو شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا کمتر از نیفدیپین بود. هر چند اثر این

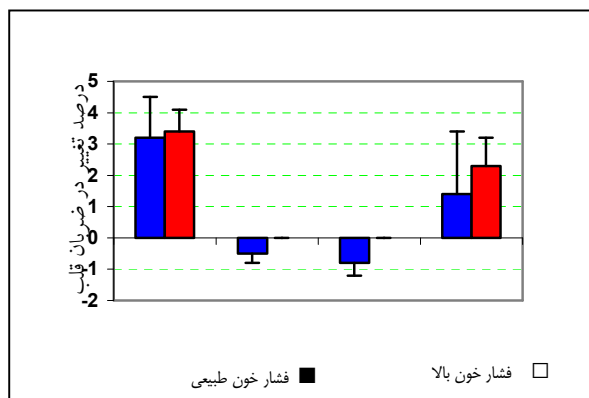


شکل ۲- C: نمایش تغییرات ضربان قلب در خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق یک میلی‌لیتر از محلول 10^{-4} مولار نیفدیپین و ترکیبات بیان شده در A، شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا، ترکیبات شماره ۱ و ۲ بر خلاف نیفدیپین ضربان قلب را کاهش داده‌اند ($p < 0.05$).

شکل ۳- A: نمایش تغییرات فشار خون متوسط شریانی (MAP) در سه گروه ۸ تایی خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق یک میلی‌لیتر از محلول‌های 10^{-3} مولار نیفدیپین، ترکیب شماره ۱، ترکیب شماره ۲ و ترکیب شماره ۳ در شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا. اثرات ترکیبات شماره ۱، ۲ و ۳ بطور معنی‌داری از نیفدیپین کمتر می‌باشند ($p < 0.05$).



شکل ۳- B: نمایش تغییرات dp/dt بطن چپ (شاخص نیروی انقباضی قلب) در خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق یک میلی‌لیتر از محلول‌های 10^{-3} مولار، نیفدیپین و ترکیبات سه‌گانه بیان شده در A در شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا. اثر ترکیبات شماره ۱ و ۲ بطور معنی‌داری ضعیف‌تر از نیفدیپین می‌باشند ($p < 0.05$).



ب- اثر محلول 10^{-3} مولار نیفدیپین و سه ترکیب صنعتی جدید بر فشار خون، نیروی انقباضی و ضربان قلب در فشار خون طبیعی و فشار خون بالا: بررسی اثرات محلول غلظت 10^{-3} مولار نیفدیپین نشان داد که تزریق یک میلی‌لیتر از این محلول (معادل ۳۴۶ میکروگرم) MAP و dp/dt را به ترتیب به میزان ۱۸/۴ درصد و ۱۵/۸ درصد در شرایط فشار خون طبیعی و به ترتیب ۲۲/۱ درصد و ۱۹/۷ درصد در فشار خون بالا کاهش داد، در صورتی که همین غلظت نیفدیپین HR را ۴/۲ درصد در فشار خون طبیعی و ۴/۸ درصد در فشار خون بالا افزایش داد (شکل ۳). مقادیر پایه فشار متوسط شریانی در شرایط فشار خون طبیعی $3/5 \pm 67/1$ و در شرایط فشار خون بالا $7/9 \pm 122/9$ میلی‌متر جیوه بود. تأثیر محلول 10^{-3} مولار ترکیب شماره ۱ (معادل ۴۵۶ میکروگرم) هم در شرایط فشار خون طبیعی، و هم در شرایط فشار خون بالا نسبت به نیفدیپین کاهش کمتری در میزان MAP و dp/dt ایجاد نمود که از نظر آماری معنی‌دار بود و بر ضربان قلب تقریباً بدون تأثیر بود (شکل ۳). اثر محلول 10^{-3} مولار ترکیب شماره ۲ (معادل ۴۹۱ میکروگرم) بر هر سه شاخص MAR، dp/dt و HR مشابه ترکیب شماره ۱ و اختلاف آن با نیفدیپین معنی‌دار بود (شکل ۳). محلول 10^{-3} مولار ترکیب شماره ۳ (معادل ۵۱۹ میکروگرم) شاخص‌های MAP و dp/dt را هم در شرایط فشار خون طبیعی و هم در شرایط فشار خون بالا به میزان ضعیف‌تری در مقایسه با نیفدیپین کاهش داد. اثر این ترکیب بر ضربان قلب نیز مشابه با نیفدیپین بوده، اما اثر آن از لحاظ آماری ضعیف‌تر بود (شکل ۳).

نداده است. این ترکیب در مقایسه با ترکیبات شماره ۳ و ۲ نیز اثر ضعیفتری در پایین آوردن فشار خون شریانی در هر دو غلظت و در هر دو شرایط فشار داشت. هم‌چنین این ترکیب، dp/dt بطن چپ را کاهش داد که هم از نظر کمی و هم از نظر آماری ضعیفتر از نیفدیپین بود. در نتیجه تغییر ساختمانی ایجاد شده، اثر این ترکیب بر نیروی انقباضی قلب را نیز تغییر نداده است. در طی مطالعه‌ای که کاندا^۱ و همکاران برای بررسی اثرات همودینامیک نیفدیپین بر روی موش صحرایی انجام دادند نتیجه گرفتند که نیفدیپین علاوه بر پایین آوردن فشار خون، نیروی انقباضی قلب را نیز کاهش می‌دهد [۶]. این نتیجه در مطالعه حاضر نیز در رابطه با نیفدیپین مشاهده شد، به نظر می‌رسد ترکیب شماره ۱ از این نظر به نیفدیپین شباهت دارد ولی از آن ضعیفتر است، اگرچه اثر آن بر ضربان قلب معکوس اثرات نیفدیپین و ترکیب شماره ۳، بر این شاخص بوده است، اما این اثر از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. مکانیسم احتمالی اثر این ترکیب بر ضربان قلب اثر مستقیم مهاری آن بر روی تولید ایمپالس در بافت گرهی است زیرا فشار خون و ضربان قلب را در یک جهت تغییر داده است. مطالعه اثرات داروی فلودیپین در موش صحرایی توسط نورلندر^۲ و همکاران نشان داد که این داروی دی‌هیدروپیریدینی فشار خون را کاهش داده ولی تعداد ضربان قلب را تغییر نمی‌دهد [۹]. و از این نظر ترکیب شماره ۱ همانند فلودیپین عمل کرده است. ارزیابی کلی اثرات ترکیب شماره ۱ بر روی نیروی انقباضی، ضربان قلب و فشار خون شریانی حاکی از این است که تغییر ساختمانی ایجاد شده در نیفدیپین به منظور سنتز این ترکیب بهبودی در عملکرد آن ایجاد نکرده و تنها امتیاز مثبت آن اثر کاهنده ضربان آن است.

شکل ۳- C: نمایش تغییرات ضربان قلب در خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق یک میلی‌لیتر از محلول‌های بیان شده در A در شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا، نیفدیپین، در مقایسه با هم‌ترکیبات بیان شده افزایش بیشتری در ضربان قلب ایجاد کرده است ($p < 0.05$).

بحث

مشقتات دی‌هیدروپیریدینی دسته‌ای از داروهای مهارکننده کانال‌های کلسیمی می‌باشند که امروزه کاربرد وسیعی در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی بویژه کنترل پرفشاری خون دارند. این داروها با مهار کانال‌های کلسیمی نوع L که میزان تراکم آنها در عضله صاف عروقی بالا می‌باشد، ورود کلسیم خارج سلولی را به داخل این سلول‌ها کاهش داده و نهایتاً سبب شلی عضله صاف عروقی و کاهش مقاومت عروقی پایه می‌شوند و در نتیجه فشار خون شریانی را کاهش می‌دهند. کاهش مقاومت عروقی پایه به‌طور عمده در بخش شریانی بویژه در محل شریانچه صورت می‌گیرد [۱۲]، اگرچه اثر مستقیم این داروها بر قلب، مهار ورود کلسیم و کاهش فعالیت آن است ولی افت فشار خون در اثر برخی از آنها مانند نیفدیپین با تکیه‌کاری رفلکسی همراه است که به جهت افزایش کار قلب و نیاز آن به اکسیژن به عنوان یکی از اثرات نامطلوب این داروها محسوب شده و کاربرد آنها را در بیماری‌های ایسکمیک قلبی چون اختلالات عروق کرونری و آنژین صدری محدود می‌کند [۱۰].

الف: اثر ترکیب شماره ۱ بر فشار خون متوسط شریانی، نیروی انقباضی و ضربان قلب در مقایسه با دو ترکیب دیگر و نیفدیپین: تزریق وریدی این ترکیب، فشار متوسط شریانی را کاهش داد ولی این اثر قوی‌تر از نیفدیپین نبود به عبارت دیگر تغییر ساختمانی ایجاد شده قدرت اثر آن ترکیب را در پایین آوردن فشار خون شریانی افزایش

1- Kanda

2- Nordlander

افزایش نداده است. قدرت این ترکیب در کاهش فشار خون در غلظت 10^{-3} مولار در حدود قدرت نیفدیپین با غلظت 10^{-4} مولار می‌باشد. این ترکیب بر نیروی انقباضی قلب اثر منفی داشته ولی این اثر به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر از نیفدیپین است، به بیان دیگر تغییرات ساختمانی ایجاد شده اثر اینوتروپیک منفی آن

ب: اثر ترکیب شماره ۲ بر فشار خون متوسط شریانی، نیروی انقباضی و ضربان قلب در مقایسه با دو ترکیب دیگر و نیفدیپین: ترکیب شماره ۲ فشار متوسط شریانی را کاهش داد، هر چند اثر این ترکیب نیز به طور معنی‌داری از نیفدیپین کمتر بود، اما در مقایسه با ترکیبات شماره ۱ و ۳ در هر دو غلظت بکار رفته و در هر دو سطح فشار خون تأثیر نسبتاً قوی‌تری در کاهش فشار خون داشت. این ترکیب همانند نیفدیپین اثر منفی بر نیروی انقباضی قلب داشته و از این نظر تفاوت معنی‌داری با نیفدیپین نداشت و نشان می‌دهد که تغییرات ساختمانی ایجاد شده نسبت به ترکیب شماره ۱ در جهت بهتری بوده است و مکانیسم احتمالی اثر آن مهار ورود کلسیم به سلول‌های قلب و تضعیف انقباض میوکارد می‌باشد. عدم افزایش ضربان قلب نشان می‌دهد که بر بافت گرهی نیز اثر کرونوتروپیک منفی دارد. به طور کلی از یافته‌های موجود می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که ترکیب شماره ۲ نیروی انقباضی قلب را در حدود مشابه نیفدیپین کاهش می‌دهد در حالی که برخلاف نیفدیپین ضربان قلب را افزایش نداده و نیاز قلب را به اکسیژن نیز زیاد نمی‌کند و در صورت اثبات بی‌ضرر بودن آن و تغییر ساختمانی دیگری در آن که بتواند در حد نیفدیپین فشار خون شریانی را نیز کاهش دهد می‌تواند در درمان پرفشاری خون در افراد دچار اختلالات عروق کرونر و دیگر بیماری‌های ایسکمیک قلبی استفاده شود.

ج- اثر ترکیب شماره ۳ بر فشار خون متوسط شریانی، نیروی انقباضی و ضربان قلب در مقایسه با دو ترکیب دیگر و نیفدیپین: تزریق وریدی ترکیب شماره ۳ نیز فشار متوسط شریانی را کاهش داد هر چند اثر آن به طور معنی‌داری ضعیفتر از نیفدیپین بود، نتایج مطالعه نشان می‌دهد که تغییر ساختمانی ایجاد شده قدرت اثر این ترکیب در پایین آوردن فشار خون شریانی را

را نسبت به نیفدیپین کمتر کرده است، با توجه به اینکه میزان کاهش فشار خون متوسط شریانی در حد کاهش نیروی انقباضی می باشد، می توان نتیجه گرفت که کاهش فشار خون آن در اثر کاهش نیروی انقباضی قلب بوده و این ترکیب هیچ مزیتی بر نیفدیپین ندارد. دانکر^۱ و همکاران (۱۹۸۶) نشان دادند که مکانیسم عمده برخی داروهای دی هیدروپیریدینی از قبیل نیفدیپین و نیکاردپین، کاهش مقاومت محیطی می باشد [۴]. در مطالعه حاضر نیز مشخص شد که داروی نیفدیپین موجب کاهش مقاومت محیطی می شود زیرا میزان افت فشار خون متوسط شریانی توسط آن بیشتر از افت نیروی انقباضی قلب بوده است.

سه ترکیب بررسی شده در این مطالعه به نظر نمی رسد هیچ کدام اثر گشادکنندگی عروقی داشته باشند، زیرا میزان کاهش فشار خون توسط آنها از میزان کاهش نیروی انقباضی توسط آنها بیشتر نیست. به طور کلی از نتایج بدست آمده چنین برمی آید که از بین سه ترکیب بررسی شده، ترکیب شماره ۲ نیروی انقباضی قلب را در حدود نیفدیپین کاهش می دهد و به علت اینکه بر خلاف نیفدیپین ضربان قلب را افزایش نمی دهد می توان آن را در کنار دو ترکیب دیگری که در مطالعه قبلی [۱] مزیت هایی بر نیفدیپین داشته اند قرار داد و مطالعات تکمیلی در مورد افزایش کاهندگی فشار خون توسط آنها و بررسی عوارض جانبی احتمالی آنها انجام داد.

منابع

- [۱] نجفی پور، حمید و همکاران. بررسی اثرات سه داروی صنایع جدید مهارکننده کانالهای کلسیمی بر فشار خون نیروی انقباضی و ضربان قلب در خرگوش. مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، ۱۳۷۹، جلد ۴ شماره ۲، صفحات ۲۱۱-۱۹۷
- [۲] آنالویی، ناهید. سنتز مشتقات جدید دی هیدرو پیریدینی به عنوان متضاد کانال کلسیمی. دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۶، پایان نامه شماره ۲۲۹، صفحات ۴۰-۲۹.
- [3] Berne RM. and Levy MN: *Cardiovascular Physiology*, 8th edition. St. Louis, Mosby Co, 2000; pp102-110, pp:173-197.
- [4] Duncker DJ, Heiligers J, Vendouw PD: Nifedipine-induced changes in the distribution of carotid blood flow and cardiac output in pentobarbital-anesthetized pigs. *Br J Pharmacol*. 1986(b); 89: 35-46.
- [5] Hurwitz L., Partridge D, Lean Jk: *Calcium channels The properties, Functions, Regulation and Clinical Relevance*. 1st edition, CRC Press, Florida, 1991; pp: 77-85, and pp:310-329 and 267.
- [6] Kanda K, Flaim SF: Effects of nifedipine on total cardiac output distribution in conscious rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984; 228(3): 711-718.
- [7] Lacolley PP, Koen R: Different effects of calcium antagonists on fluid filtration of large arteries and albumin permeability in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*, 1998; 16(3): 349-355.
- [8] Lehman HU, Hochrein H: Witt E. et al: Hemodynamic effects of calcium antagonists. *Review Hypertension*, 1983; 5(4 pt 2): S12-S17.
- [9] Nordlander M, Dibona GF, Yao, T, Thoren P: Renal and cardiovascular effects of acute and chronic administration of felodipine to spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*, 1985; 113(1): 25-36
- [10] Valdivielso JM, Micas JF, Lopes N: Cardiovascular effects of elgodipine and nifedipine compared in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol*, 1997; 335(2-3):193-198.
- [11] Valentin JR, Ridstein J, Mimran A: Effects of nicardipine and atriopeptin on transcapillary shift of fluid and proteins. *Am. J. Physion*, 1989; 257: R174-R179.
- [12] Van Zwieten PA: *Clinical aspects of calcium entry blockers*. Karger, Amsterdam, 1989; pp: 39-50..
- [13] Vo D, Matowe WC, Ramesh M, Iqbal N, Wolowyk MW, Howlett SE, Knaus EE: Syntheses calcium channel agonist-antagonist modulation and voltage-clamp studies of isopropyl 1,4 dihydro-2,6 dimethyl-3-nitro pyridinopyridine-5 carboxylate racemates and enantiomers. *J Med Chem*, 1995; 38(15): 2851-2859.
- [14] Whiting RL: Animal pharmacology of nicardipine and its clinical relevance. *Am J Cardiol*, 1987; 59(17): 3J-8J.
- [15] West, JB: *Physiological basis of medical practice*. 12th edition, William and Willkins, Baltimore, USA, 1990; pp:316-317.

The Cardiovascular Effects of Three Novel Synthetic Calcium Channel Blockers in the Rabbit

H. Najafipour*¹, SH. Rahmani,² AR. Foroomadi,³

1- Associate Professor of Physiology, Department of Physiology and Physiology Research Center, Kerman, Iran.

2- MS.c in Physiology, Faculty of Medicine, Kerman, Iran

3-. Associate Professor of Pharmaceutical Chemistry, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

Background: Calcium channel blockers are important group of drugs that have been used in the treatment of a variety of cardiovascular diseases especially hypertension. In this study we have investigated the effects of three newly synthesized ester analogs of nifedipine (Compounds No. 1, 2 and 3) compared to nifedipine on mean arterial pressure, dp/dt (cardiac contractility index) and heart rate in rabbits.

Materials and Methods: This study was carried out on 24 white New Zealand rabbits in three groups. Rabbits were anaesthetized with diazepam and sodium pentobarbital. The right femoral vein and artery were cannulated for injections (phenylephrin and sodium pentobarbital) and record of arterial blood pressure respectively. Right jugular vein was cannulated for injection of synthetic compounds. Another cannula was inserted in right carotid artery and pushed slowly to left ventricle to record the left ventricular dp/dt as a measure of cardiac contractility. Then the new compounds were tested in two stages. In the first stage during normotensive conditions, 1ml nifedipine (10^{-4} M) and five minutes later 1ml of the new compounds were injected through the jugular vein during 1 minute and their effect on arterial blood pressure and left ventricular dp/dt was recorded. Twenty minutes later when arterial blood pressure returned to basal level, 1ml of 10^{-3} M nifedipine and each of the synthetic compounds were injected. In the second stage, arterial blood pressure was increased by 20 mmHg with continuous phenylephrin infusion and then the first stage experiments were repeated in hypertensive conditions.

Results: The results showed that in hypertensive conditions, 10^{-3} M of nifedipine reduced the mean arterial pressure (MAP) and dp/dt by 22.1%, and 19.7% respectively, and increased the heart rate (HR) by 4.8%. Compound 1 reduced MAP by 7.5%, and dp/dt by 8.3% but had no effect on HR. Compound 2 (10^{-3} M), reduced MAP, and dp/dt by 9% and 11.2% respectively, but had no effect on HR. Compound 3 decreased 10.2% MAP, and 7.6% dp/dt and increased HR by 1.4%. Compounds 1 and 2 significantly reduced heart rate compared with nifedipine ($P < 0.05$). All three compounds with the concentration of 10^{-4} M had lower effect than nifedipine.

Conclusion: Overall this study showed that compound 2 is closer to nifedipine in reducing MAP and dp/dt, but does not increase HR. Although its lowering effect on BP is less than nifedipine, it may be selected for further investigation to increase its antihypertensive effect and probable side effects. Then it may be used in hypertensive patients with ischemic heart disease as it does not increase HR and O_2 consumption.

Keywords: Calcium Channel Blockers, New Dihydropyridine Derivatives, Hypertension, Cardiac Contractility, Heart Rate.

*Corresponding author: Email najafipourh@kmu.ac.ir, tel: (0341)3221661-4

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2002, 2(1): 10-21