

بررسی اثرات داروی دیازوکساید بر دهلیز مجزای موش صحرائی

چکیده

وحید نیکویی^۱

حمیدرضا پاژکی طرودی^۲

ستار استاد هادی^۱

آناهیتا رحمنی^۳

اعظم بختیاریان^{۱*}

۱- گروه فارماکولوژی

۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی

۳- پزشکی عمومی

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۴/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۵/۱۴

زمینه و هدف: پذیرفته شده است که بازکننده‌های انتخابی کانال‌های پتاسیم وابسته به آدنوزین تری‌فسفات (KATP) نقش موثری در درمان بعضی از بیماری‌های قلبی - عروقی دارند. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر داروی دیازوکساید به عنوان یک بازکننده قوی کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP بر دهلیز مجزای موش صحرائی و حصول دستاوردهایی کاربردی‌تر و دقیق‌تر از دیازوکساید در زمینه درمان بیماری‌های قلبی - عروقی به ویژه بیماری‌های مرتبط با دهلیز از جمله آریتمی دهلیزی بود.

روش بررسی: در این مطالعه از ۴۸ سر موش صحرائی نر از نژاد ویستار (Wistar) استفاده گردید. پس از بیهوش کردن حیوانات، دهلیز را جدا کرده و با ثبت توسط دستگاه فیزیوگراف، اثر مستقیم داروی دیازوکساید بر ضربان و قدرت انقباضی دهلیز مجزای موش صحرائی را در زمان‌های پنج، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه بعد از اضافه کردن دیازوکساید با غلظت‌های $2-100 \mu\text{g/ml}$ مورد بررسی قرار دادیم.

یافته‌ها: دیازوکساید در غلظت‌های $2-100 \mu\text{g/ml}$ منجر به کاهش ضربان انقباضی دهلیز از هفت تا ۴۹ درصد (وابسته به غلظت دارو) گردید ($P \leq 0/001$)، درحالی که این تغییرات کاهشی برای نیروی انقباضی از ۱/۵ تا ۶۷ درصد (وابسته به غلظت دارو) بود ($P \leq 0/001$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که دیازوکساید بر عملکرد قلبی اثر وابسته به غلظت مستقیمی دارد و منجر به کاهش ضربان و نیروی انقباضی قلب می‌گردد. به نظر می‌رسد این اثر در زمینه فعال کردن کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP میتوکندریایی و یا سارکولمایی باشد. هم‌چنین ممکن است این دارو اثرات ضد آریتمی داشته باشد.

کلمات کلیدی: دیازوکساید، کانال پتاسیم، دهلیز مجزا، قدرت انقباضی قلب، ضربان قلب، آریتمی قلبی.

مقدمه

پتانسیل‌های درمانی در بیماری‌های قلبی - عروقی، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند.^۱ از این میان داروهای موثر بر کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP میتوکندریایی هم‌چون دیازوکساید از جایگاه خاصی برخوردارند. شواهدی دال بر اثر محافظتی این دارو در بیماری‌های قلبی - عروقی نظیر ایسکمی،^۲ اسکروز قلبی،^۳ تاثیر بر آستانه فیبریلاسیون بطنی^۴ و سایر آریتمی‌ها^۵ در محیط *In vitro* و نیز *In vivo* وجود دارند. مکانیسم این ویژگی‌ها بیش‌تر پیرامون اثر تحریکی دیازوکساید بر باز کردن کانال‌های KATP و فرایندهای ناشی از این اثر

کانال‌های پتاسیم (Potassium channels) وابسته به آدنوزین تری‌فسفات (KATP) نقش ویژه‌ای در تعیین پتانسیل استراحت غشا، ضربان قلب، شکل و مدت پتانسیل عمل دارند و به عنوان اهدافی مهم برای تاثیرپذیری از عملکرد نوروترانسمیترها، هورمون‌ها، داروها و سموم در تنظیم عملکرد قلبی شناخته شده‌اند.^۱ امروزه داروهای موثر بر کانال‌های پتاسیم عضلات صاف و قلبی به خاطر دارا بودن

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی تلفن: ۰۲۱-۶۴۰۵۳۲۱۵ E-mail: bakhtiar@tums.ac.ir

عروقی به همراه مقداری از بافت‌های اطراف جدا نمودیم. قلب خارج شده، بلافاصله در محلول Krebs-henseleit که گاز کربوژن شامل ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ CO₂ در آن وارد می‌شد، قرار گرفت. مقدار مواد به منظور تولید یک لیتر محلول Krebs-henseleit به این صورت بود: NaCl ۱۱۸ میلی‌مولار، KCl ۴/۷ میلی‌مولار، CaCl₂ ۲/۵ میلی‌مولار، MgSO₄ ۱/۲ میلی‌مولار، NaHCO₃ ۲۰/۰ میلی‌مولار، KH₂PO₄ ۱/۱۸ میلی‌مولار و Glucose ۱۱/۱۱ میلی‌مولار. مواد فوق به طور جداگانه مجموعاً در یک لیتر آب دیونیزه حل می‌شدند، تا محلولی کاملاً شفاف و بدون هرگونه کدورت و ذرات معلق به دست آید. به محض قرار دادن قلب در محلول فوق، Apex قلب باز شد و با ماساژ بطنی، خون باقیمانده در دهلیزها و بطن‌ها خارج گردید. این عمل در جهت جلوگیری از اختلال در فعالیت انقباضی دهلیزها به دلیل وجود لخته صورت گرفت.

پس از حصول اطمینان از خروج خون باقیمانده، کلیه بافت‌های اضافی جدا شدند تا فقط دو دهلیز و اتصال بین آن‌ها باقی ماند. این عمل با دقت کامل انجام شد، تا صدمه‌ای به گره‌ها وارد نگردد. سپس با عبور دادن نخ از انتهای دهلیزهای چپ و راست به طور جداگانه، آن‌ها را با واسطه نخ، به پایه شیشه‌ای درون حمام بافتی (Organ bath) و ترانسدویسر ایزومتریک دستگاه فیزیوگراف (Grass Model 79-7PIC, USA) متصل نمودیم.

سپس دهلیزها به مدت ۲۰ دقیقه تحت کشش ۰/۵ گرم در داخل حمام بافتی که حاوی محلول Krebs-henseleit کربوژنه با دمای ۳۷ °C بود، قرار گرفتند تا با محیط سازگار شوند. در پایان، داروی دیازوکساید (Sigma Aldrich, Germany) با هشت غلظت متفاوت بین ۲-۱۰۰ μg/ml به محلول حمام بافتی به آرامی اضافه شد (هر گروه یک غلظت را دریافت نمود) و با استفاده از دستگاه فیزیوگراف، تعداد ضربان و دامنه انقباضات در زمان‌های مختلف قبل و بعد از اضافه شدن دارو ثبت گردید. در این مطالعه از حداقل تعداد حیوانات استفاده شد و قبل از انجام جراحی، از بیهوشی عمیق استفاده شده و رفلکس‌های پاسخ به درد نیز کنترل گردید.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: اثر غلظت‌های مختلف دیازوکساید بر ضربان و نیروی انقباضی دهلیز به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین (Mean ± SEM) ثبت شد. محاسبات آماری توسط نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۴ و با تست آنالیز واریانس دو طرفه (Two

می‌باشد.^۱ هم‌چنین تحقیقات اخیر حاکی از اثر انتخابی دیازوکساید بر انواعی از کانال‌های پتاسیم K_{ATP} است که در دهلیز بیش‌تر از بطن وجود دارند، لذا به نظر می‌رسد دیازوکساید به صورت انتخابی دهلیز را بیش از بطن تحت تاثیر قرار می‌دهد^۷ و بر این اساس کاربرد ویژه‌ای برای این دارو نسبت به سایر بازکننده‌های کانال‌های پتاسیم به منظور درمان اختلالاتی چون آریتمی دهلیزی قابل تصور است.^{۵،۶} بسیاری از انواع آریتمی‌های قلبی، از مواردی هستند که نیاز به درمان سریع و موثر دارند و برخی، از اورژانس‌های قلبی محسوب می‌شوند. به دلیل متفاوت بودن مکانیسم‌های ایجاد آریتمی، داروهای مختلفی نیز برای کنترل آن‌ها نیاز است.

امروزه داروهای موجود برای درمان آریتمی‌های خاص، اندک می‌باشند و علاوه بر این بعضی از آن‌ها بالقوه خطرناک بوده و ممکن است منجر به آریتمی‌های قلبی، فیبروز ریوی، تضعیف شدید عملکرد قلبی-عروقی و سایر عوارض شوند.

بنابراین، دست‌یابی به داروهای جدیدی که موثرتر و کم‌خطرتر باشند، هم‌چنان از اولویت‌های تحقیقات فارماکولوژی قرار دارد. ما در این مطالعه تلاش نمودیم تا با بررسی اثر مستقیم دیازوکساید بر روی نیروی انقباضی و تعداد ضربان دهلیز مجزای موش صحرائی و مقایسه و استفاده از مطالعات مرتبط در این زمینه، به دستاوردهایی کاربردی‌تر و دقیق‌تر از داروی دیازوکساید در زمینه درمان بیماری‌های قلبی-عروقی دست یابیم.

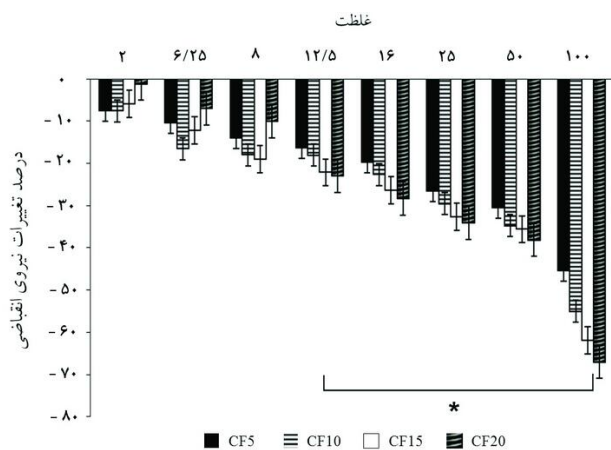
روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی بود که در سال ۱۳۸۸ در گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. ۴۸ موش صحرائی نر از نژاد Sprague dawley در محدوده وزنی ۲۷۰-۲۳۰ گرم انتخاب شدند. حیوانات به هشت گروه شش‌تایی تقسیم شدند که در هر گروه اثرات داروی دیازوکساید با یک غلظت متفاوت بین ۲-۱۰۰ μg/ml بر روی دهلیز مجزا بررسی گردید.

حیوانات را با تجویز داخل صفاقی داروهای کتامین (Ketamine) با دوز ۱۰۰ mg/kg و گزیلازین Xylazine با دوز ۵ mg/kg بیهوش نمودیم (Alfasan International BV Kuipersweg, Woerden, Holland). سپس سریعاً قفسه سینه حیوان را شکافته و قلب را از پایه

کاهش ضربان دهلیز از هفت تا ۴۹ درصد (وابسته به غلظت) گردید. از این مقدار، بین چهار تا ۲۷ درصد تغییرات کاهشی در ضربان دهلیز، مربوط به پنج دقیقه اول بعد از تزریق دارو بودند. این اعداد نیز وابسته به غلظت بودند.

اثرات دیازوکساید بر نیروی انقباضی دهلیز: نتایج اثرات دیازوکساید بر نیروی انقباضی دهلیز به تفکیک زمان‌های مختلف بعد از تجویز دارو در جدول-۲ آورده شده است. تغییرات نیروی انقباضی دهلیز در تمام این زمان‌ها با زمان قبل از تجویز دارو اختلاف معنی‌داری در سطح $P \leq 0.001$ نشان داد. بر این اساس افزایش غلظت دیازوکساید به طور معنی‌دار ($P \leq 0.001$) منجر به کاهش نیروی انقباضی دهلیز از ۱/۵ تا ۶۷٪ (وابسته به غلظت) گردید (نمودار-۲). تغییرات نیروی انقباضی دهلیز از همان پنج دقیقه اول بعد از افزودن دارو مشاهده گردید. این روند تدریجی کاهش در نیروی انقباضی دهلیز در غلظت‌های ۱۲/۵، ۱۶، ۲۵ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در زمان‌های ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه بعد از افزودن دیازوکساید ادامه داشت. اما در غلظت‌های دو، ۶/۲۵ و هشت میکروگرم بر میلی‌لیتر، تغییرات نیروی انقباضی در زمان‌های ۱۵ و ۲۰ دقیقه بعد از افزودن دیازوکساید، از روند کاهشی نیروی انقباضی، به روند افزایشی تا نزدیکی میزان کنترل طی مسیر نمود.



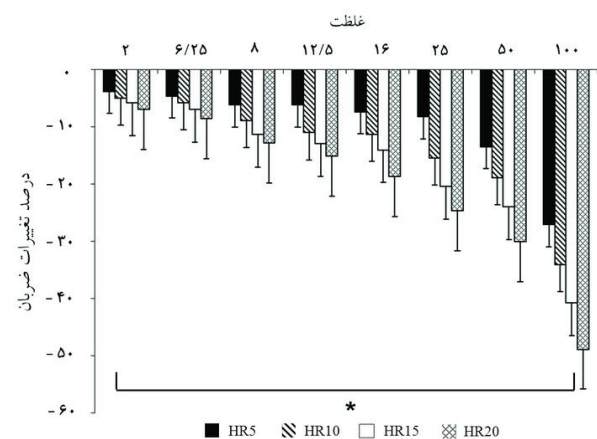
نمودار-۲: درصد تغییرات نیروی انقباضی دهلیز (CF) توسط دیازوکساید در غلظت‌های دو تا ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه پس از تجویز دارو

* اختلاف معنی‌دار با زمان قبل از تجویز دارو ($P \leq 0.001$)

(ANOVA way انجام گرفت. برای مقایسه غلظت‌های مختلف در یک زمان خاص، از تست Post hoc استفاده شد و به منظور مقایسه ضربان و نیروی انقباضی قبل و پس از افزودن دارو از Paired t-test استفاده شد. اختلاف در سطح $P \leq 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

اثرات دیازوکساید بر ضربان دهلیز: در این مطالعه اثر مستقیم داروی دیازوکساید بر ضربان دهلیز مجزای موش صحرایی در زمان‌های پنج، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه بعد از اضافه کردن دارو مورد بررسی قرار گرفت. این نتایج به تفکیک زمان‌های مختلف بعد از تجویز دارو در جدول-۱ آورده شده است. تغییرات ضربان دهلیز در تمام این زمان‌ها با زمان قبل از تجویز دارو اختلاف معنی‌داری در سطح $P \leq 0.001$ نشان داد. افزایش غلظت دیازوکساید به طور معنی‌داری ($P \leq 0.001$) منجر به کاهش ضربان دهلیز گردید (نمودار-۱). شروع تغییرات ضربان دهلیز از همان پنج دقیقه اول بعد از افزودن دارو مشاهده گردید. این اثر به صورت کاهش تعداد ضربان با روندی تدریجی تا پایان ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دارو، همچنان ادامه داشت. به این ترتیب دیازوکساید بعد از گذشت ۲۰ دقیقه، منجر به



نمودار-۱: درصد تغییرات ضربان دهلیز (HR) توسط دیازوکساید در غلظت‌های دو تا ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه پس از تجویز دارو

* اختلاف معنی‌دار با زمان قبل از تجویز دارو ($P \leq 0.001$)

جدول- ۱: سطح معنی داری تغییرات ضربان دهلیز بین زمان‌های مختلف پس از تجویز دارو با زمان قبل از تجویز

پنج دقیقه بعد از افزودن دارو	$F(V/41)=101/339$	$P \leq 0/001$
۱۰ دقیقه بعد از افزودن دارو	$F(V/41)=71/948$	$P \leq 0/001$
۱۵ دقیقه بعد از افزودن دارو	$F(V/41)=78/769$	$P \leq 0/001$
۲۰ دقیقه بعد از افزودن دارو	$F(V/41)=141/725$	$P \leq 0/001$

آزمون آماری: Paired t-test, $P \leq 0/001$

جدول- ۲: سطح معنی داری تغییرات نیروی انقباضی دهلیز بین زمان‌های مختلف پس از تجویز دارو با زمان قبل از تجویز

پنج دقیقه بعد از افزودن دارو	$F(V/41)=102/084$	$P \leq 0/001$
۱۰ دقیقه بعد از افزودن دارو	$F(V/41)=39/121$	$P \leq 0/001$
۱۵ دقیقه بعد از افزودن دارو	$F(V/41)=53/972$	$P \leq 0/001$
۲۰ دقیقه بعد از افزودن دارو	$F(V/41)=198/396$	$P \leq 0/001$

آزمون آماری: Paired t-test, $P \leq 0/001$

در غلظت‌های دو، ۶/۲۵ و هشت مایکروگرم بر میلی‌لیتر، کاهش نیروی انقباضی تنها تا ۱۰ دقیقه اول بعد از افزودن دارو مشاهده شد. در زمان‌های ۱۵ و ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دارو، نیروی انقباضی مجدداً تا نزدیکی میزان کنترل بازگشت نمود، که می‌توان علت آن را ناکافی بودن این غلظت‌ها برای ایجاد اثری پایدار دانست (نمودار- ۲).

بحث

بررسی‌های ما در این مطالعه نشان داد که دیازوکساید به عنوان یک بازکننده کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP با اثر بر گیرنده‌های انتخابی خود می‌تواند هر دو پارامتر ضربان و نیروی انقباضی دهلیز را در دهلیز مجزای موش صحرائی به طور چشمگیری و به صورت وابسته به غلظت کاهش دهد ($P \leq 0/001$).

در این راستا، Wang در سال ۲۰۰۱ از دیازوکساید به عنوان یک بازکننده انتخابی کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP میتوکندریایی یاد نمود.^۸ مطالعاتی نیز اثرات کرونوتروپیک منفی دیازوکساید را به تاثیر بیش‌تر دیازوکساید بر کانال‌های سارکولمایی در مقایسه با کانال‌های میتوکندریایی نسبت می‌دهند.^{۹،۱۰} شواهد جدیدتر حاکی از آن هستند که هر دو ساختار سارکولمایی و میتوکندریایی در اثرات داروهای بازکننده کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP از جمله دیازوکساید دخیل می‌باشند.^{۱۱} به طور کلاسیک چنین تصور می‌شد که کانال‌های K_{ATP} قلبی از دو زیر واحد متفاوت ساخته شده‌اند که یکی مسئول عبور یون پتاسیم (Kir 6.2) و دیگری زیر واحدی تنظیمی است که رسپتور سولفونیل اوره نوع 2A (SUR2A) نامیده می‌شود. با این وجود، شواهد اخیر وجود زیر واحد دیگری با نام SUR1 (رسپتور سولفونیل اوره نوع یک) را در قلب اثبات کرده‌اند که نقش کاربردی برجسته‌ای در

دهلیز دارد.^{۱۲،۱۳} در یک مطالعه تکمیلی‌تر روشن شده است که در قلب موش، فارماکولوژی کانال‌های K_{ATP} در دهلیز و بطن تفاوت بارزی با هم دارند که این تفاوت مربوط به عملکرد فعال SUR1 در دهلیز است و همین امر منجر به بروز اثرات متفاوت داروهای بازکننده کانال‌های پتاسیم بر مدت پتانسیل عمل دهلیز و بطن می‌گردد. چنان‌که دیازوکساید به عنوان یک بازکننده کانال پتاسیم مؤثر بر SUR1، سبب کاهش مدت پتانسیل عمل دهلیز گردیده، اما چنین اثری را در بطن نشان نمی‌دهد.^{۱۳} از طرف دیگر داروی پیناسیدیل (Pinacidil) به عنوان یک بازکننده کانال‌های پتاسیم مؤثر بر SUR2A، منجر به کاهش مدت پتانسیل عمل در بطن گردیده و اثر چشمگیری بر نیروی انقباضی دهلیز ندارد.^{۱۴}

Ragone در سال ۲۰۰۹ گزارش نموده که دیازوکساید منجر به کاهش برداشت یون کلسیم توسط میتوکندری می‌شود. از آن‌جا که غلظت بالای پتاسیم در مایع خارج سلولی، پتانسیل استراحت غشا در فیبرهای عضله قلبی را کاهش می‌دهد، به تدریج با کاهش پتانسیل غشا، شدت پتانسیل عمل هم کاهش می‌یابد و انقباض قلب را نیز به طور پیش‌رونده‌ای ضعیف‌تر می‌کند. افزایش یون‌های کلسیم موجب اثراتی تقریباً مخالف با اثرات یون پتاسیم می‌شود و سبب می‌گردد که قلب به سوی یک انقباض اسپاستیک پیش رود. برعکس، کمبود یون‌های کلسیم موجب شل شدن عضله قلب گشته و حالتی شبیه به اثر یون‌های پتاسیم ایجاد می‌کند. بر این اساس دیازوکساید به عنوان یک بازکننده کانال پتاسیم وابسته به ATP که برای گیرنده‌های SUR1 در دهلیز انتخابی است، با تحریک عبور یون‌های پتاسیم از کانال‌های K_{ATP} و کاهش برداشت یون کلسیم توسط میتوکندری منجر به کاهش تعداد ضربان و نیروی انقباضی دهلیز می‌گردد.^{۱۴} این یافته با نتایج حاصل از مطالعه ما هم‌خوانی دارد. از طرفی از آن‌جا که دیازوکساید

چشمگیری بروز نمود، این دارو ممکن است بتواند به عنوان یک داروی ضد آریتمی سریع در شرایط اورژانس مطرح گردد. بر این اساس پیشنهاد می‌گردد مطالعاتی در زمینه کاربرد بالینی این دارو در بهبود آریتمی‌های دهلیزی صورت گیرد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی اثر داروی دیازوکساید (بازکننده کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP میتوکندریایی) در دهلیز مجزای موش صحرائی" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۸۸ و کد ۲۰۶۳۴ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

بطن را تحت تاثیر این فرایند قرار نمی‌دهد، می‌توان از این دارو برای بهبود بیماری‌های اختصاصی دهلیز از جمله فیبریلاسیون دهلیزی و بدون نگرانی از اثرات ناخواسته احتمالی بر روی بطن بهره برد. مطالعات دیگری نیز به اثرات محافظتی دیازوکساید در برابر آریتمی حاصل از ایسکمی اشاره کرده‌اند.^{۳۰} بنابراین دیازوکساید به عنوان یک بازکننده K_{ATP} مؤثر بر دهلیز که اثر کاهشی بر ضربان و نیروی انقباضی دارد، می‌تواند گزینه مناسبی به عنوان یک داروی ضد آریتمی دهلیزی باشد و از آن‌جا که در نتایج حاصل از این مطالعه، اثر دیازوکساید از همان پنج دقیقه اول پس از تجویز دارو به طور

References

- Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(6):434-46.
- Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004;62(1):9-33.
- Sanguinetti MC. Modulation of potassium channels by antiarrhythmic and antihypertensive drugs. *Hypertension* 1992; 19(3):228-36.
- Gross GJ. The role of mitochondrial k(ATP) channels in antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning in dogs. *Br J Pharmacol* 2002;137(7):939-40.
- Solenkova NV, Maslov LN, Serebrov Vlu, Lishmanov Alu, Bogomaz SA, Gross GJ, et al. The effect of K(ATP)-channel activation on the electrical stability of myocardium in rats with postinfarction cardiosclerosis. *Eksp Klin Farmakol* 2004; 67(3):10-3.
- Bogomaz SA, Maslov LN, Krylatov AV, Solenkova NV, Lishmanov Alu, Budankova EV, et al. Changes in cardiac resistance to arrhythmogenic effects during ATP-dependent K⁺ channel activation. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2003; 89(4):409-19.
- Mull KP, Debnam Q, Kabir SM, Bhattacharyya ML. Role of action potential shortening in the prevention of arrhythmias in canine cardiac tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26(12):964-9.
- Glukhov AV, Flagg TP, Fedorov VV, Efimov IR, Nichols CG. Differential K(ATP) channel pharmacology in intact mouse heart. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48(1):152-60.
- Wang Y, Takashi E, Xu M, Ayub A, Ashraf M. Downregulation of protein kinase C inhibits activation of mitochondrial K(ATP) channels by diazoxide. *Circulation* 2001 3;104(1):85-90.
- Suzuki M, Saito T, Sato T, Tamagawa M, Miki T, Seino S, et al. Cardioprotective effect of diazoxide is mediated by activation of sarcolemmal but not mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in mice. *Circulation* 2003;107(5):682-5.
- Kocić I, Gruchala M, Petruszewicz J. Gender differences in effects of pinacidil but not diazoxide on heart automatism in the isolated guinea pig right atria. *Pol J Pharmacol* 2003;55(3):419-24.
- Elrod JW, Harrell M, Flagg TP, Gundewar S, Magnuson MA, Nichols CG, et al. Role of sulfonylurea receptor type 1 subunits of ATP-sensitive potassium channels in myocardial ischemia/ reperfusion injury. *Circulation* 2008;117(11):1405-13.
- Lefter DJ, Nichols CG, Coetzee WA. Sulfonylurea receptor 1 subunits of ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med* 2009;19(2):61-7.
- Ragone MI, Consolini AE. CARDIAC role of the mitochondrial Ca²⁺ transporters in the high-[K⁺]_o cardioprotection of rat hearts under ischemia and reperfusion: a mechano-energetic study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54(3):213-22.

Effects of diazoxide on rat isolated atria

Abstract

Received: June 23, 2012 Accepted: August 04, 2012

Vahid Nikoui Ph.D. Candidate.¹
Hamidreza Pazoki Toroudi
Ph.D.²
Sattar Ostadhadi Ph.D.
Candidate.¹
Anahita Rahmani M.D.³
Azam Bakhtiarian Ph.D.^{1*}

1- Department of Pharmacology,
School of Medicine, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Physiology Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences, Nano Vichar
Pharmaceutical Ltd, Tehran, Iran.

3- General Practitioner, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

Background: It is generally accepted that the selective adenosine triphosphate-dependent potassium channel openers (K_{ATP} openers) have a dramatic role in the treatment of some cardiovascular disorders. The aim of this study was to investigate the effects of diazoxide, a potent ATP-related potassium channel opener, on spontaneously beating isolated rat atria to achieve more accurate approaches to treat cardiovascular diseases, such as atrial related disorders including atrial arrhythmias.

Methods: After induction of anesthesia, we excised the heart and isolated the atria of 48 male Wistar rats. Later, we recorded the beating and contractile force of the atria by a physiograph. Subsequently, we studied the effects of diazoxide (2 to 100 $\mu\text{g/mL}$) on beating and contractile force of the isolated atria 5, 10, 15 and 20 minutes after applying the drug onto the atria.

Results: Diazoxide administration (2 to 100 $\mu\text{g/mL}$) showed a significant decrease (7% to 49% depending on concentration) in atrial beatings ($P \leq 0.001$) and in contractile force (1.5% to 67% depending on concentration), ($P \leq 0.001$). The effects began several minutes after applying the drug onto the tissues.

Conclusion: This study revealed that diazoxide has a direct concentration-dependent effect on cardiac performance and leads to reduction in beating rates and contractile force of the heart. This effect seems to be related to the activation of mitochondrial or sarcolemmal K_{ATP} channels. Since the inhibitory action of diazoxide on the heart was very remarkable and prompt, this agent may also exhibit antiarrhythmic properties.

Keywords: atria, beating heart, cardiac, cardiac arrhythmia, contractile force, diazoxide, isolated, potassium channel.

* Corresponding author: Department of
Pharmacology, School of Medicine,
Tehran University of Medical Sciences,
Pour Sina St., Qods St., Keshavarz Blvd.,
Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 64053215
E-mail: bakhtiar@tums.ac.ir