

مقایسه اثرات مرکزی مشتقات دی‌هیدروپیریدینی سنتز شده و نیفدیپین بر فشارخون و ضربان قلب موش صحرائی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۴/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۰۴ آنلاین: ۱۳۹۲/۱۱/۱۲

زمینه و هدف: داروهای مسدودکننده کانال کلسیم به وفور برای درمان بیماری‌های مختلف قلبی-عروقی از جمله افزایش فشارخون، آنژین و آریتمی مورد مصرف قرار می‌گیرند، بنابراین بررسی اثرات قلبی-عروقی مشتقات این داروها دارای اهمیت است. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی اثرات مرکزی مشتقات دی‌هیدروپیریدینی سنتز شده بر فشارخون و ضربان قلب موش صحرائی و مقایسه این اثرات با داروی نیفدیپین بود.

روش بررسی: ۶۴ عدد موش صحرائی نر پس از بیهوش کردن و کانول‌گذاری داخل بطنی با استفاده از روش استریوتاکسی، به هشت گروه تقسیم شدند. گروه اول حلال DMSO (دی‌متیل سولفوکساید) به‌عنوان کنترل و گروه‌های دوم تا پنجم داروی نیفدیپین به ترتیب با دوزهای ۸۰، ۱۶۰، ۲۴۰ و ۳۰۰ μg به ازای هر موش صحرائی دریافت کردند. سه گروه دیگر مشتقات A، B و C را با دوز ۲۴۰ μg به ازای هر موش صحرائی دریافت نمودند. در زمان‌های ۱۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق داخل بطنی، فشارخون سیستولیک و ضربان قلب اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: اثر مهارى مشتق B بر روی فشارخون سیستولیک در زمان‌های ۱۵ و ۳۰ دقیقه پس از تزریق در دوز ۲۴۰ میکروگرم/رت قوی‌تر از نیفدیپین بود ($P < 0/001$)، در حالی که مشتقات A و C اثر کم‌تری نسبت به نیفدیپین نشان دادند. همچنین اثر مهارى مشتق B بر ضربان قلب در زمان‌های ۱۵ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق در دوز فوق، نسبت به نیفدیپین بیش‌تر بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: مشتقات جدید دی‌هیدروپیریدینی می‌توانند اثر مهارى قوی‌تر و پایدارتری بر فشارخون و ضربان قلب داشته باشند که بخشی از اثرات آن‌ها احتمالاً به دلیل اثر مستقیم مهارى بر نورون‌های مغزی می‌باشد.

کلمات کلیدی: دی‌هیدروپیریدین‌ها، نیفدیپین، کانال کلسیم، استریوتاکسی، فشارخون، ضربان قلب.

اعظم بختیاریان^۱، ستار استادهادی^۱
معصومه جرجانی^۲، سپیده هاشم‌پور^۳
شهربانو عریان^۴، وحید نیکویی^{۵*}

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران.

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران.

۴- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تربیت معلم، کرج، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشکده علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

تلفن: ۰۲۱-۶۴۰۵۳۲۱۵

E-mail: nikoui@razi.tums.ac.ir

مقدمه

شده است، اما اطلاعات کمی در مورد اثر مستقیم مرکزی این ترکیبات بر روی فشارخون و ضربان قلب موجود است.

مسدودکننده‌های کانال کلسیم، گروهی از ترکیبات با ساختمان شیمیایی متفاوتی هستند که با اثر بر قسمت‌های مختلف زیر واحد α_1 کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ نوع L، باعث مهار ورود کلسیم خارج سلولی به داخل سلول‌ها می‌شوند.^{۱،۲} یکی از مهم‌ترین گروه‌های این ترکیبات، مشتقات ۱ و ۴- دی‌هیدروپیریدینی هستند که

افزایش کلسیم داخل سلولی منجر به رخداد یک سری از فرایندها می‌شود که شامل افزایش قدرت انقباض عضلات صاف، قلبی و اسکلتی، ترشح غدد درون‌ریز و آزادسازی نورترانسمیترها می‌باشند.^۱ اگرچه گیرنده‌هایی برای مسدودکننده‌های کانال‌های کلسیم^۲ از جمله کانال‌های کلسیم حساس به دی‌هیدروپیریدین‌ها^۳ در مغز شناسایی

تقسیم‌بندی شده و در شرایط یکسان در دمای $2 \pm 22^\circ \text{C}$ و سیکل شبانه روزی ۱۲ ساعت نور/ ۱۲ ساعت تاریکی و آب و غذای آزادانه نگه‌داری شدند. در این پژوهش به منظور تعیین کانون سر سوزن شماره ۲۱ در بطن جانبی مغز موش صحرایی، از روش جراحی استریوتاکسی استفاده شد.

بدین منظور موش‌ها پس از بیهوشی به وسیله کتامین با دوز 100 mg/kg و زایلازین با دوز 10 mg/kg (Alfasan, Netherlands) به صورت تزریق داخل صفاقی تحت عمل جراحی قرار گرفتند. به کمک دستگاه استریوتاکسی (Stoelting, USA) و اطلس مختصات مغز موش صحرایی (Paxinos and Watson) کانون تزریق با مختصات $\text{Anterior-Posterior (AP)} = -0.8 \text{ mm}$ ، $\text{Dorsal Ventral (DV)} = +1.6 \text{ mm}$ و $\text{Medial- Lateral (ML)} = +1.6 \text{ mm}$ از سطح جمجمه در ناحیه بطن جانبی مغز موش قرار گرفت و جهت بهبودی کامل به مدت یک هفته به حیوان استراحت داده شد و در طی این مدت حیوان روزانه با دست مقید شده تا آثار و عوارض استرس ناشی از مقید کردن در هنگام تزریقات اصلی به حداقل برسد. یک هفته پس از جراحی استریوتاکسی و کانون‌گذاری داخل بطنی، گروه اول حلال DMSO (دی‌متیل سولفوکساید) به‌عنوان کنترل و گروه‌های دوم تا پنجم داروی نیفدیپین به ترتیب با دوزهای ۸۰، ۱۶۰، ۲۴۰ و $300 \mu\text{g}$ به ازای هر موش صحرایی دریافت کردند. سه گروه دیگر مشتقات A، B و C را با دوز $240 \mu\text{g}$ به ازای هر موش صحرایی دریافت نمودند. تمامی مشتقات توسط گروه شیمی دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی سنتز شدند که عبارت بودند از:

مشتق A: دی‌اتیل ۱ و ۴-دی‌هیدرو ۲ و ۶-دی‌متیل ۴- [۱]-۴-نیترو بنزیل [۲]-متیل تیو ۵-ایمیدازولیل [۳] و ۵-پیریدین دی‌کربوکسیلات با جرم مولکولی ۵۰۶ و نقطه ذوب 212°C می‌باشد.

مشتق B: دی‌بنزیل ۱ و ۴-دی‌هیدرو ۲ و ۶-دی‌متیل ۴- [۱]-۴-نیترو بنزیل [۲]-متیل تیو ۵-ایمیدازولیل [۳] و ۵-پیریدین دی‌کربوکسیلات با جرم مولکولی ۶۲۴ و نقطه ذوب 348°C می‌باشد.

مشتق C: دی‌متیل ۱ و ۴-دی‌هیدرو ۲ و ۶-دی‌متیل ۴- [۱]-۴-نیترو بنزیل [۲]-متیل تیو ۵-ایمیدازولیل [۳] و ۵-پیریدین دی‌کربوکسیلات با جرم مولکولی ۴۲۶ و نقطه ذوب 200°C می‌باشد. ساختار شیمیایی این مشتقات در شکل ۱ نشان داده شده است.

در سال ۱۸۸۲ توسط Hantzsch معرفی شدند. معرفی ترکیبات با این ساختار کلی به‌عنوان مسدودکننده‌ی کانال کلسیم و ورود نیفدیپین به‌عنوان سر دسته این ترکیبات در سال ۱۹۷۵ به بازار دارویی، بیانگر یک پیشرفت مهم در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی از قبیل آنژین صدری، افزایش فشارخون، آریتمی و نیز اختلالات اسپاسمودیک عضلات صاف می‌باشد.^۶ نیفدیپین در محیط آزمایشگاه (In vitro) اثرات مهاری بر روی ضربان و قدرت قلب نشان می‌دهد، ولی در شرایط درون تنی (In vivo) اثر عمده این دارو بر روی ضربان‌ها می‌باشد.^۷ این دارو هم‌چنین در درمان آنژین ناپایدار^۸ و نارسایی احتقانی قلب^۹ موثر است.

مطالعات قبلی انجام شده نشان داده‌اند که تجویز داخل مغزی نیفدیپین موجب کاهش ضربان قلب و فشارخون می‌شود.^{۱۱} کاربرد بالینی وسیع نیفدیپین و مطالعه رابطه ساختار و اثر آن منجر به تهیه آنالوگ‌هایی با قدرت اثر بیش‌تر و عوارض جانبی کم‌تر گردیده است. نیفدیپین دارای نیمه عمر کوتاهی می‌باشد و تغییر در ساختمان شیمیایی آن ممکن است منجر به افزایش قدرت اثر دارو گردد. لذا در این تحقیق ساختمان شیمیایی پایه‌ای برای ساخت ترکیباتی با قدرت اثر بیش‌تر طراحی و اقدام به تهیه آن‌ها شد. با توجه به تغییرات شاخه‌های جانبی R1 و R2 و با در نظر گرفتن اتصال دارو به رسپتور، این تغییرات می‌توانند بر روی قدرت دارو موثر باشند. از طرفی این تغییرات می‌توانند بر حلالیت در چربی این دارو نیز تاثیر بگذارند و موجب تغییر در عوارض جانبی آن شوند. بنابراین دست‌یابی به داروهای جدیدی که موثرتر و کم‌خطرتر باشند، هم‌چنان از اولویت‌های تحقیقات فارماکولوژی می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر مرکزی مشتقات سنتز شده دی‌هیدروپیریدینی بر روی فشارخون و تعداد ضربان قلب موش صحرایی و مقایسه آن‌ها با نیفدیپین بود.

روش بررسی

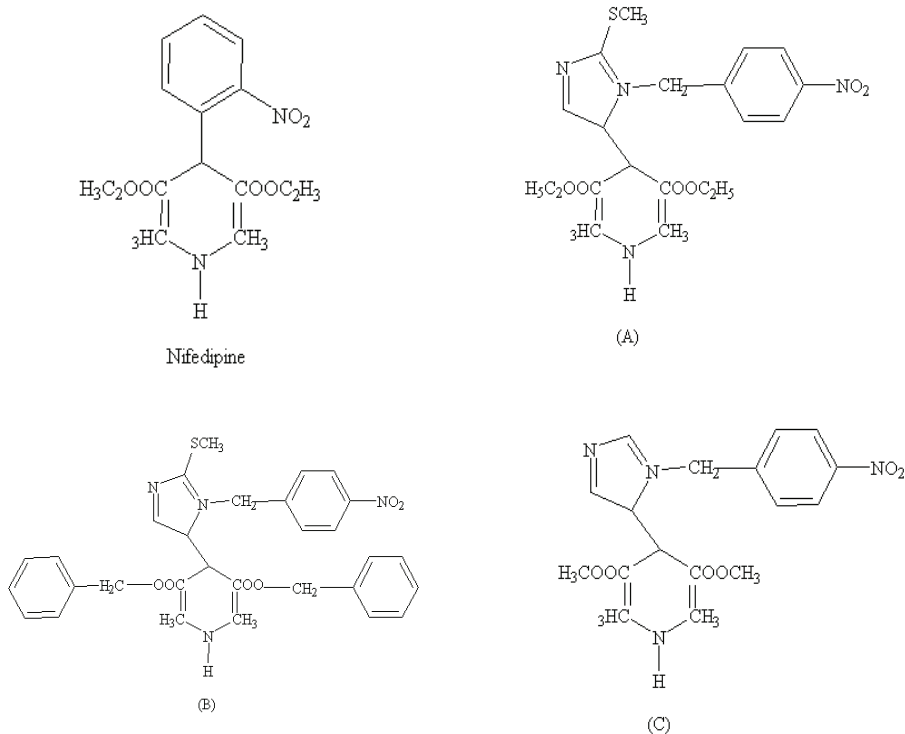
این مطالعه از نوع تجربی بود که در سال ۱۳۹۰ در گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران به مدت هشت ماه انجام شد. در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar با وزن 30 ± 50 گرم استفاده شد. تعداد ۶۴ سر موش در هشت گروه

تمامی محلول‌ها قبل از تزریق فیلتره شده بودند. به منظور تزریق درون بطنی مغزی از سرنگ هامیلتون (Hamilton, Switzerland) سر سوزن دندان پزشکی شماره ۲۹ استفاده شد. این سر سوزن توسط لوله رابط پلی‌اتیلن شماره ۲۰ و طول ۵۰ سانتی‌متر به سرنگ هامیلتون متصل بود. تزریق محلول‌ها در مدت زمان ۳۰ ثانیه انجام گرفت و سر سوزن تزریق، ۳۰ ثانیه دیگر نیز جهت اطمینان از خروج محلول و پخش شدن آن در مایع مغزی-نخاعی در کانول راهنما باقی ماند. در زمان‌های ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق، فشارخون سیستولی از طریق روش غیرتهاجمی با استفاده از Tail cuff و ضربان قلب توسط الکترودهای الکتروکاردیوگرافی با استفاده از سیستم PowerLab (ADInstrument, Australia) اندازه‌گیری شدند. در این مطالعه از حداقل تعداد حیوانات استفاده شد و تمام آزمایش‌ها طبق پروتکل کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شدند. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: اثر داروها بر ضربان قلب و فشارخون به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین

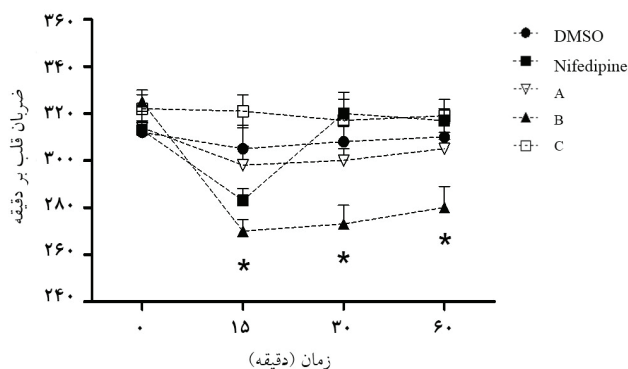
تمامی محلول‌ها قبل از تزریق فیلتره شده بودند. به منظور تزریق درون بطنی مغزی از سرنگ هامیلتون (Hamilton, Switzerland) سر سوزن دندان پزشکی شماره ۲۹ استفاده شد. این سر سوزن توسط لوله رابط پلی‌اتیلن شماره ۲۰ و طول ۵۰ سانتی‌متر به سرنگ هامیلتون متصل بود. تزریق محلول‌ها در مدت زمان ۳۰ ثانیه انجام گرفت و سر سوزن تزریق، ۳۰ ثانیه دیگر نیز جهت اطمینان از خروج محلول و پخش شدن آن در مایع مغزی-نخاعی در کانول راهنما باقی ماند. در زمان‌های ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق، فشارخون سیستولی از طریق روش غیرتهاجمی با استفاده از Tail cuff و ضربان قلب توسط الکترودهای الکتروکاردیوگرافی با استفاده از سیستم PowerLab (ADInstrument, Australia) اندازه‌گیری شدند. در این مطالعه از حداقل تعداد حیوانات استفاده شد و تمام آزمایش‌ها طبق پروتکل کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شدند. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: اثر داروها بر ضربان قلب و فشارخون به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین

یافته‌ها

اثر بر فشارخون سیستولیک: در این مطالعه اثر مرکزی نیفدیپین بر فشارخون سیستولیک موش صحرایی در دوزهای ۸۰ تا ۳۲۰ میکروگرم/رت به صورت تزریق داخل بطنی مورد بررسی قرار گرفت. این نتایج در نمودار ۱ آورده شده است. نیفدیپین در دوز ۲۴۰ میکروگرم/رت بیش‌ترین اثر (حدود ۳۵٪) را در کاهش فشارخون در زمان ۱۵ دقیقه پس از تزریق داشت و با گذشت زمان این اثر کاهش یافت. همان‌طور که در نمودار ۲ نشان داده شده است، مشتق B نسبت به نیفدیپین در زمان‌های ۱۵ و ۳۰



شکل ۱: ساختار شیمیایی نیفدیپین و سه مشتق دی‌هیدروپیریدینی سنتز شده مورد استفاده در مطالعه حاضر



نمودار ۳: تعداد ضربان قلب در گروه‌های دریافت‌کننده حلال (DMSO)، نیفدیپین و مشتقات دی‌هیدروپیریدینی سنتز شده با غلظت ۲۴۰ میکروگرم به ازای هر موش صحرائی در زمان‌های ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز دارو به صورت داخل بطنی

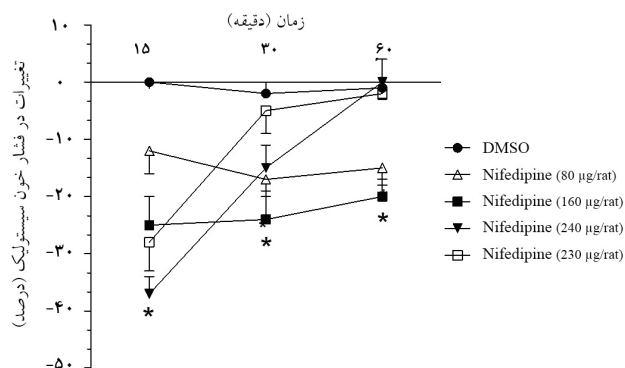
* تفاوت معنادار با همان زمان در گروه نیفدیپین ($P < 0/05$).

فشارخون نداشت و حتی در زمان ۶۰ دقیقه پس از تزریق موجب افزایش فشارخون گردید. مشتق C نیز در زمان‌های ۱۵ تا ۳۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش فشارخون (در حدود ۱۰٪) گردید (نمودار ۲).

اثر بر ضربان قلب: نتایج اثرات این مشتقات و نیفدیپین بر ضربان قلب به تفکیک غلظت‌های مختلف در نمودار ۳ آورده شده است. نیفدیپین در دوز ۲۴۰ میکروگرم/رت موجب کاهش ضربان قلب در زمان ۱۵ دقیقه پس از تزریق نسبت به گروه کنترل گردید و در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز، ضربان قلب به حالت طبیعی بازگشت. هم‌چنین مشتق B در مقایسه با نیفدیپین اثر قوی‌تری در کاهش ضربان قلب در زمان‌های ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق داشت ($P < 0/05$ ، نمودار ۳).

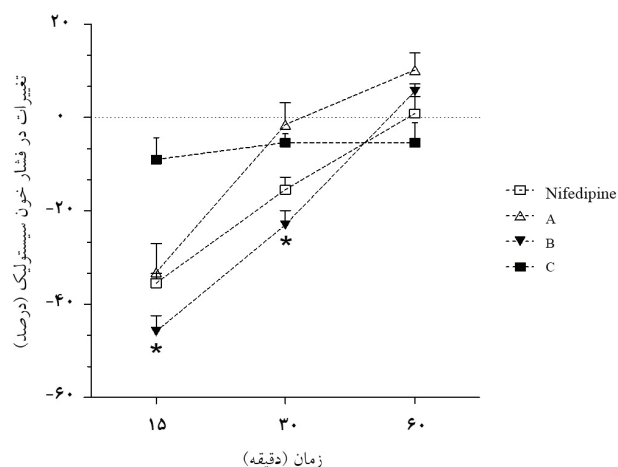
بحث

نیفدیپین کاربرد زیادی در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی دارد، اما دارای نیمه عمر کوتاه و عوارض جانبی قابل توجهی از جمله ادم محیطی، سرگیجه، تهوع و هایپرپلازی لثه می‌باشد. تغییر در ساختمان



نمودار ۱: درصد تغییر در فشارخون سیستولیک توسط نیفدیپین با غلظت‌های ۸۰ تا ۳۲۰ میکروگرم به ازای هر موش صحرائی در مقایسه با حلال (DMSO) در زمان‌های ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز دارو به صورت داخل بطنی

* تفاوت معنادار با همان زمان در گروه DMSO ($P < 0/001$).



نمودار ۲: درصد تغییر در فشارخون سیستولیک توسط نیفدیپین و مشتقات دی‌هیدروپیریدینی سنتز شده با غلظت ۲۴۰ میکروگرم به ازای هر موش صحرائی در زمان‌های ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز دارو به صورت داخل بطنی

* تفاوت معنادار با همان زمان در گروه نیفدیپین ($P < 0/001$).

دقیقه پس از تزریق، اثر قوی‌تری در کاهش فشارخون سیستولیک داشت (به ترتیب حدود ۴۵ و ۲۵ درصد، $P < 0/001$) و اثر آن در ۶۰ دقیقه پس از تزریق از بین رفت. مشتق A در زمان ۱۵ دقیقه پس از تزریق اثری مشابه با نیفدیپین داشت، اما در زمان ۳۰ دقیقه اثری بر

کلسیم نوع L در نورون‌های مغز می‌شود، اما تأثیری بر کانال‌های کلسیم نوع T ندارد.^{۱۹،۱۸} مطالعات انجام شده توسط Higuchi و نیز Laurent نشان دادند که تجویز داخل مغزی نیفدیپین موجب کاهش ضربان قلب و فشارخون می‌شود. ایشان اظهار نموده‌اند که نیفدیپین، دیلتیازم و وراپامیل با اثر بر هسته منزوی در مغز و مهار سیستم سمپاتیک، این اثرات را ایجاد می‌کنند.^{۱۱} ما نیز در تحقیق حاضر اثرات مهارتی تجویز داخل مغزی نیفدیپین بر ضربان قلب و فشارخون را نشان دادیم که در راستای مطالعات ذکر شده می‌باشند. البته تأثیر این دارو کوتاه بود، در حالی که مشتق B اثر مهارتی پایدارتری بر روی ضربان قلب اعمال کرد.

Tung نشان داده که نیفدیپین موجب کاهش پاسخ‌های کرونوتروپیک القا شده توسط فنیل‌افرین در دهلیز مجزای موش صحرائی می‌شود.^{۲۰}

هم‌چنین Yamada گزارش کرد که نیفدیپین تعداد ضربان قلب را در موش‌های با فشارخون طبیعی تغییر نداد، در حالی که موجب کاهش تعداد ضربان قلب در موش‌های با فشارخون بالا شد.^{۲۱} ما نیز در مطالعه حاضر اثر مهارتی این دارو را بر ضربان قلب و فشارخون موش صحرائی نشان دادیم. مطالعات فوق با تحقیق حاضر که حاکی از تأثیر مرکزی نیفدیپین در کاهش فشارخون و ضربان قلب است، هم‌خوانی دارند. مشتقات جدید دی‌هیدروپیریدینی می‌توانند اثر مهارتی قوی‌تر و پایدارتری بر فشارخون و ضربان قلب داشته باشند که بخشی از اثرات آن‌ها به احتمال، به دلیل اثر مستقیم مهارتی بر نورون‌های مغزی می‌باشد.

تضاد منافع: نویسندگان برای انجام این تحقیق هیچ کمک مادی از هیچ موسسه غیر انتفاعی دریافت نکرده‌اند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی اثرات محیطی و مرکزی مشتقات دی‌هیدروپیریدینی سنتز شده و نیفدیپین بر فشارخون، ضربان قلب و قدرت انقباضی دهلیز مجزای موش صحرائی و خوکی هندی" در مقطع کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری در سال ۱۳۹۰ و کد ۱۰۱۶۵ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است. از گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران به جهت فراهم نمودن امکانات مناسب برای انجام این تحقیق قدردانی می‌گردد.

شیمیایی این دارو ممکن است موجب افزایش قدرت، طول اثر و کاهش عوارض جانبی آن گردد. در مطالعه حاضر مشتق B قوی‌ترین اثر را در کاهش فشارخون سیستمولیک و ضربان قلب داشت.

فعالیت عضله قلب بسیار به جریان کلسیم وابسته است. تولید ایمپالس در گره سینوسی - دهلیزی و هدایت الکتریکی در گره دهلیزی - بطنی می‌تواند توسط مسدودکننده‌های کانال کلسیم به صورت کامل مهار شود و یا کاهش یابد.

بنابراین این داروها ضربان قلب را بر حسب مقدار مصرفشان کاهش می‌دهند. این داروها به قطعه S4 زیر واحد α_1 کانال‌های کلسیم نوع L در عضلات قلبی متصل می‌شوند که به دنبال آن کانال بسته شده و مانع ورود کلسیم و در نتیجه کاهش قدرت انقباضی میوکارد می‌شوند. این کانال‌ها واسطه فرایند تحریک - انقباض در سلول‌های قلبی هستند. مسدودکننده‌های کانال کلسیم با بستن این کانال‌ها از فرایند تحریک - انقباض در عضله قلبی جلوگیری می‌کنند.^{۱۳،۱۲}

افزایش کلسیم داخل سلولی منجر به تحریک مجموعه‌ای از فرایندها می‌شود که شامل افزایش قدرت انقباض عضلات صاف، قلبی و اسکلتی، ترشح غدد درون‌ریز و آزادسازی نورترانسمیترها می‌باشند.^۱ اگرچه گیرنده‌هایی برای مسدودکننده‌های کانال‌های کلسیم^۲ از جمله کانال‌های کلسیم حساس به دی‌هیدروپیریدین‌ها^۳ در مغز شناسایی شده است، اما اطلاعات کمی در مورد اثر مستقیم مرکزی مشتقات این ترکیبات بر روی فشارخون و ضربان قلب موجود است. اثر مهارتی مسدودکننده‌های کانال کلسیم بر ضربان قلب و فشارخون از مدت‌ها قبل شناخته شده است.^{۷،۱۴،۱۵}

Atwal با مطالعه ویژگی‌های مشتقات جدید اسید استر دی‌هیدروپیریدین‌ها، به اثرات کاهنده آن‌ها بر فشارخون اشاره کرده‌اند.^{۱۶} کانال‌های کلسیم حساس به دی‌هیدروپیریدین‌ها در هیپوتالاموس وجود دارند.^۳

نقش انواع کانال‌های کلسیم در انتقال سیناپسی در مغز هنوز به صورت کامل روشن نشده است. نشان داده شده است که محرک‌های القا کننده فعالیت‌های پر فرکانس در مغز موش صحرائی عمل خود را از طریق کانال‌های کلسیم نوع L انجام می‌دهند و کانال‌های کلسیم نوع T نقشی در این اثرات ندارند.^{۱۷}

نیفدیپین به صورت محلول در DMSO موجب مهار کانال‌های

References

- Schoffeleer AN, Mulder AH. Differential control of Ca²⁺-dependent [3H]noradrenaline release from rat brain slices through presynaptic opiate receptors and alpha-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1983;87(4):449-58.
- Ishii K, Kano T, Kurobe Y, Ando J. Binding of [3H]nitrendipine to heart and brain membranes from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1983;88(2-3):277-8.
- Akaike N, Kostyuk PG, Osipchuk YV. Dihydropyridine-sensitive low-threshold calcium channels in isolated rat hypothalamic neurones. *J Physiol* 1989;412:181-95.
- Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(9):687-9.
- Morel N, Buryi V, Feron O, Gomez JP, Christen MO, Godfraind T. The action of calcium channel blockers on recombinant L-type calcium channel α_1 subunits. *Br J Pharmacol* 1998;125(5):1005-12.
- Fleckenstein A. Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle: Experimental Facts and Therapeutic Prospects. New York, NY: John Wiley and Sons; 1983.
- Biala G. Effects of calcium channel ligands on anaesthetic properties of ethanol in mice. *Pol J Pharmacol* 1999;51(2):125-30.
- Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(2):301-8.
- Guazzi MD, Cipolla C, Della Bella P, Fabbicchi F, Montorsi P, Sganzerla P. Disparate unloading efficacy of the calcium channel blockers, verapamil and nifedipine, on the failing hypertensive left ventricle. *Am Heart J* 1984;108(1):116-23.
- Higuchi S, Takeshita A, Ito N, Imaizumi T, Matsuguchi H, Nakamura M. Arterial pressure and heart rate responses to calcium channel blockers administered in the brainstem in rats. *Circ Res* 1985;57(2):244-51.
- Laurent S, Girerd X, Tsoukaris-Kupfer D, Legrand M, Huchet-Brisac AM, Schmitt H. Opposite central cardiovascular effects of nifedipine and BAY k 8644 in anesthetized rats. *Hypertension* 1987;9(2):132-8.
- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341(19):1447-57.
- Opie LH. Calcium channel antagonists, Part I: Fundamental properties: mechanisms, classification, sites of action. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987;1(4):411-30.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9(5):469-80.
- Mattes A, Lemmer B. Effects of amlodipine on circadian rhythms in blood pressure, heart rate, and motility: a telemetric study in rats. *Chronobiol Int* 1991;8(6):526-38.
- Atwal KS, Swanson BN, Unger SE, Floyd DM, Moreland S, Hedberg A, et al. Dihydropyridine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents. *J Med Chem* 1991;34(2):806-11.
- Igelmund P, Zhao YQ, Heinemann U. Effects of T-type, L-type, N-type, P-type, and Q-type calcium channel blockers on stimulus-induced pre- and postsynaptic calcium fluxes in rat hippocampal slices. *Exp Brain Res* 1996;109(1):22-32.
- Wu L, Karpinski E, Wang R, Pang PK. Modification by solvents of the action of nifedipine on calcium channel currents in neuroblastoma cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992;345(4):478-84.
- Fox AP, Nowycky MC, Tsien RW. Kinetic and pharmacological properties distinguishing three types of calcium currents in chick sensory neurones. *J Physiol* 1987;394:149-72.
- Tung LH, Rand MJ, Louis WJ. Calcium antagonists inhibit positive chronotropic responses to alpha 1-adrenoceptor activation in rat isolated atria. *Eur J Pharmacol* 1987;133(2):177-84.
- Yamada S, Uchida S, Urayama A, Kimura R. In vivo receptor occupancy and plasma concentration of pranidipine, a potent and long-acting dihydropyridine calcium antagonist. *Pharmacology* 1999;59(4):171-82.

Central effects of synthesized dihydropyridine derivatives and nifedipine on systolic blood pressure and heart rate of rats

Azam Bakhtiaran Ph.D.¹
Sattar Ostadhadi Ph.D. Candidate¹
Masoumeh Jorjani Ph.D.²
Sepideh Hashempour M.Sc.³
Shahrbanoo Oryan Ph.D.⁴
Vahid Nikoui Ph.D. Candidate^{1*}

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

2- Department of Pharmacology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran.

4- Department of Biology, Science Faculty, Tarbiat Moallem University, Karaj, Iran.

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

Abstract

Received: 16 July. 2013 Accepted: 25 Dec. 2013 Available online: 01 Feb. 2014

Background: Calcium channel blockers have an important role in treatment of various cardiovascular diseases including hypertension, angina pectoris and cardiac arrhythmias, so study of cardiovascular effects of derivatives of these drugs are useful. Nifedipine is one of these drugs that used widely to treat hypertension and other cardiovascular diseases. The aim of the present study was to evaluate the central effects of synthesized dihydropyridine derivatives on systolic blood pressure and heart rate of rats and comparison to nifedipine.

Methods: Sixty four male rats, after induction of anesthesia and intracerebral ventricular cannulation using stereotaxis method, were divided into eight equal groups. One week after the stereotaxis surgery, the systolic blood pressure and heart rate were evaluated in times 15 to 60 minutes after intracerebral ventricular injection of DMSO (dimethylsulfoxide) and nifedipine in doses of 80 to 320 microgram/rat and also three synthesized dihydropyridine derivatives (A, B and C) in dose of 240 microgram/rat. Effects of these drugs on systolic blood pressure and heart rate were analyzed using two way repeated measure ANOVA statistical test, followed by Bonferroni posthoc test. All data were considered significant at $P < 0.05$.

Results: The inhibitory effects of derivative B on systolic blood pressure and heart rate in dose of 240 microgram/rat in times of 15 and 30 minutes after injection were more potent than nifedipine ($P < 0.001$), while A and C derivatives showed weaker inhibitory properties, compared with nifedipine. Also the inhibitory effects of derivative B on heart rate in dose of 240 microgram/rat were stronger than nifedipine in times of 15 to 60 minutes after injection ($P < 0.05$).

Conclusion: Novel dihydropyridine derivatives can possess more potent and stable inhibitory effects on systolic blood pressure and heart rate, and some part of these properties at least, can be attributed to their direct inhibitory effects on brain neurons.

Keywords: blood pressure, calcium channels, dihydropyridines, heart rate, nifedipine, stereotaxis.