

تأثیر مشتقات دی هیدروپیرییدینی بر ضربان و قدرت انقباضی دهلیز مجزای خوکچه هندی

اعظم بختیاریان: دانشیار و متخصص فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. bakhtiar@tums.ac.ir
سپیده هاشم پور: کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران-شمال، تهران، ایران. Sepideh_hh@yahoo.com
شهربانو عریان: استاد و متخصص زیست شناسی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تربیت معلم، کرج، ایران. sh_oryan@saba.tmu.ac.ir
معصومه جرجانی: استاد و متخصص فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. mjoorjani@sbmu.ac.ir
سعید مهرزادی: استادیار و متخصص فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. sa_mehrzadi@yahoo.com
*** وحید نیکویی:** استادیار و متخصص فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). nikoui.v@iums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱/۲۰

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۱/۹

چکیده

زمینه و هدف: داروهای مسدودکننده کانال کلسیم مانند نیفدیپین کاربرد فراوانی در درمان بیماری‌های مختلف قلبی-عروقی از قبیل آنژین، آریتمی و افزایش فشار خون دارند؛ بنابراین بررسی اثرات قلبی-عروقی مشتقات این داروها از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی اثرات مشتقات دی هیدروپیرییدینی سنتز شده بر ضربان و قدرت انقباضی دهلیز مجزای خوکچه هندی و مقایسه این اثرات با داروی نیفدیپین می‌باشد.

روش کار: این مطالعه از نوع تجربی بود که در گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. در این مطالعه ۳۲ عدد خوکچه هندی نر به طور تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. پس از بیهوش کردن حیوانات، دهلیز جدا شده و به دستگاه فیزیوگراف متصل گردید. سه مشتق دی هیدروپیرییدینی سنتز شده و نیفدیپین با غلظت‌های 10^{-6} تا 10^{-3} مولار به صورت تجمعی به حمام بافتی اضافه گردیده و اثرات آن‌ها بر تعداد ضربان و قدرت انقباضی دهلیزها بررسی گردید.

یافته‌ها: اثر مهارتی تمامی این مشتقات بر روی تعداد ضربان دهلیز مجزا در غلظت‌های 10^{-5} تا 10^{-3} مولار قوی تر از نیفدیپین بود ($p \leq 0.001$)، در حالی که در مقایسه با نیفدیپین اثر ضعیف‌تری در کاهش قدرت انقباضی دهلیز در غلظت‌های 10^{-8} تا 10^{-3} مولار داشتند ($p \leq 0.001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر قوی تر این مشتقات در کاهش تعداد ضربان دهلیز و اثر کمتر بر روی قدرت انقباضی نسبت به داروی نیفدیپین، ممکن است که این مشتقات اثرات ضد آنژینی با کمترین اثر بر روی نیروی انقباضی قلب را داشته باشند.

کلیدواژه‌ها: نیفدیپین، کانال کلسیم، قلبی-عروقی

مقدمه

پیشرفت مهم در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی از قبیل آنژین صدری، افزایش فشارخون، آریتمی و نیز اختلالات اسپاسمودیک عضلات صاف می‌باشد (۸-۶). نیفدیپین در محیط آزمایشگاه (*in vitro*) اثرات ضد انقباضی بر روی قلب نشان می‌دهد ولی در شرایط درون تنی (*in vivo*) اثر عمده این دارو بر روی شریان‌ها می‌باشد (۹). این دارو همچنین در درمان آنژین ناپایدار (۱۰ و ۱۱)، فشارخون و نارسایی احتقانی قلب (۱۲ و ۱۳) مؤثر است. همچنین تحقیقات جدیدتر به اثرات مفید این دارو در درمان دیابت بارداری، مسمومیت بارداری، اختلالات قاعدگی، به تعویق انداختن زایمان و

مسدودهای 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 (۵-۱). یکی از مهم‌ترین گروه‌های این ترکیبات، مشتقات ۴و۱ دی هیدروپیرییدینی هستند که در سال ۱۸۸۲ توسط هانتش معرفی شدند. معرفی ترکیبات با این ساختار کلی به‌عنوان مسدودکننده کانال کلسیم و ورود نیفدیپین به‌عنوان سردسته این ترکیبات در سال ۱۹۷۵ به بازار دارویی، بیانگر یک

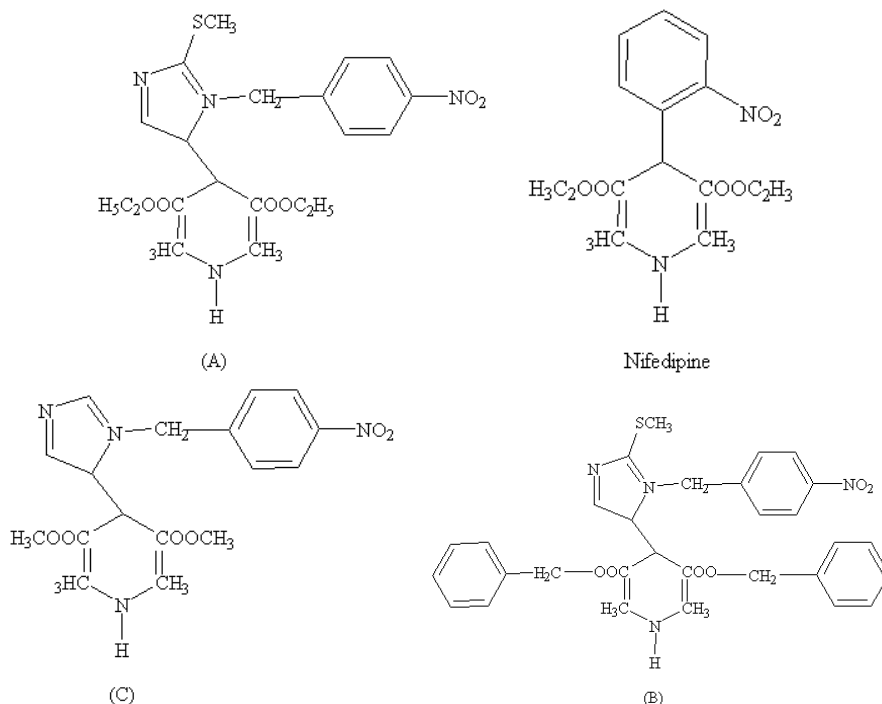
عملکرد قلبی-عروقی در موش صحرایی در یک مطالعه قبل نشان داده شده‌اند (۳۱). بنابراین و با در نظر گرفتن موارد فوق، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر مستقیم مشتقات سنتز شده نیفدیپین بر روی نیروی انقباضی و تعداد ضربان دهلیز مجزای خوچه‌هندی و مقایسه آن‌ها با نیفدیپین می‌باشد.

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی بود که در گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. سی و دو عدد خوچه‌هندی نر در محدوده وزنی ۳۵۰ تا ۵۰۰ گرم انتخاب شدند. حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. پس از جداسازی دهلیز، سه گروه اول مشتقات A، B و C و گروه چهارم داروی نیفدیپین را در حمام بافتی دریافت نمودند. تمامی مشتقات توسط گروه شیمی دارویی دانشگاه شهید بهشتی سنتز شدند که عبارت بودند از:

مشتق A: دی اتیل ۴-دی هیدرو۲و۶-دی متیل ۴-۱-۴-نیترو بنزیل-۲-متیل تیو ۵-ایمیدازولیل [۳و۵-پیریدین دی کربوکسیلات با

افزایش فشارخون در بارداری اشاره کرده‌اند (۱۷-۱۴). 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 (۲۲-۱۸). نیفدیپین دارای نیمه‌عمر کوتاهی می‌باشد و تغییر در ساختمان شیمیایی آن ممکن است منجر به افزایش قدرت اثر دارو گردد (۲۳ و ۲۴). همچنین این دارو دارای عوارض جانبی قابل توجهی از قبیل ادم محیطی، سرگیجه، تهوع و هایپرپلازی لثه می‌باشد (۲۷-۲۵). بنابراین در مطالعه حاضر 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 مؤثر باشند. از طرفی این تغییرات می‌توانند بر حالیت در چربی این دارو نیز تأثیر بگذارند و موجب تغییر در عوارض جانبی آن شوند (۳۰-۲۸). بنابراین دستیابی به داروهای جدیدی که مؤثرتر و کم‌خطرتر باشند، هم چنان از اولویت‌های تحقیقات فارماکولوژی می‌باشد. اثرات مرکزی مشتقات مورد استفاده در تحقیق حاضر بر روی



شکل ۱- ساختار شیمیایی نیفدیپین و سه مشتق دی هیدروپیریدینی سنتز شده مورد استفاده در مطالعه حاضر

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 ترانسدیوسر دستگاه فیزیوگراف (Grass Model 79-7P1C, USA) متصل نمودیم. سپس دهلیزها به مدت ۲۰ دقیقه تحت کشش ۰/۵ گرم در داخل حمام بافتی که حاوی محلول Physiological salt solution کربوئنه با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد بود، قرار گرفتند تا با محیط سازگار شوند (۳۷). در پایان، داروی نیفدیپین (Sigma, Germany) و نیز مشتقات سنتز شده نیفدیپین با غلظت‌های 10^{-9} تا 10^{-3} مولار به صورت تجمعی به محلول حمام بافتی به آرامی اضافه شدند و با استفاده از دستگاه فیزیوگراف، تعداد ضربان و قدرت انقباضی دهلیز ثبت گردید (۳۸). 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.

اثر غلظت‌های مختلف داروها بر ضربان و نیروی انقباضی دهلیز به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین ($\text{Mean} \pm \text{SEM}$) ثبت شد. محاسبات آماری توسط نرم‌افزار SPSS 14 و با تست ANOVA دو طرفه (Two way ANOVA) انجام گرفت. اختلاف در سطح $p \leq 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

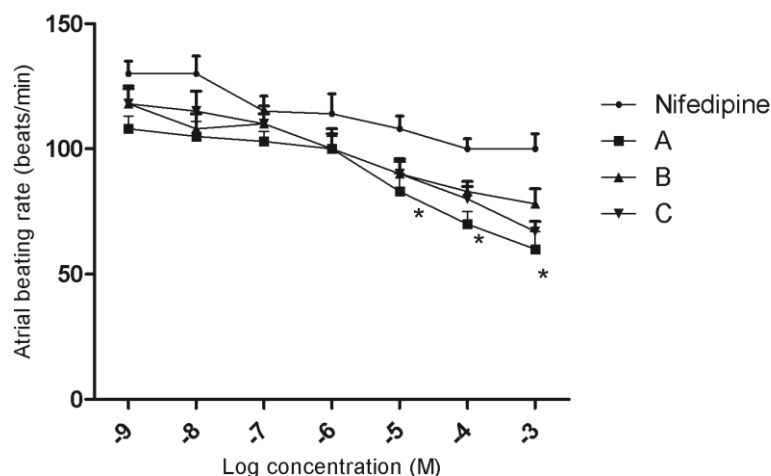
یافته‌ها

اثر بر ضربان دهلیز: در این مطالعه اثر مستقیم مشتقات سنتز شده و نیفدیپین بر ضربان دهلیز مجزای خوکچه‌هندی در غلظت‌های 10^{-9} تا 10^{-3} مولار مورد بررسی قرار گرفت. این نتایج در نمودار ۱ آورده شده است. تغییرات ضربان دهلیز در مورد نیفدیپین چشمگیر نیست، اما اثر کرونوتروپیک منفی این مشتقات بر روی تعداد ضربان دهلیز مجزا در غلظت‌های 10^{-5} تا 10^{-3} مولار قوی‌تر از نیفدیپین بود ($p \leq 0.001$). با افزایش غلظت تمامی این مشتقات و نیز نیفدیپین، ضربان دهلیز به طور وابسته به غلظت کاهش یافت (نمودار ۱).

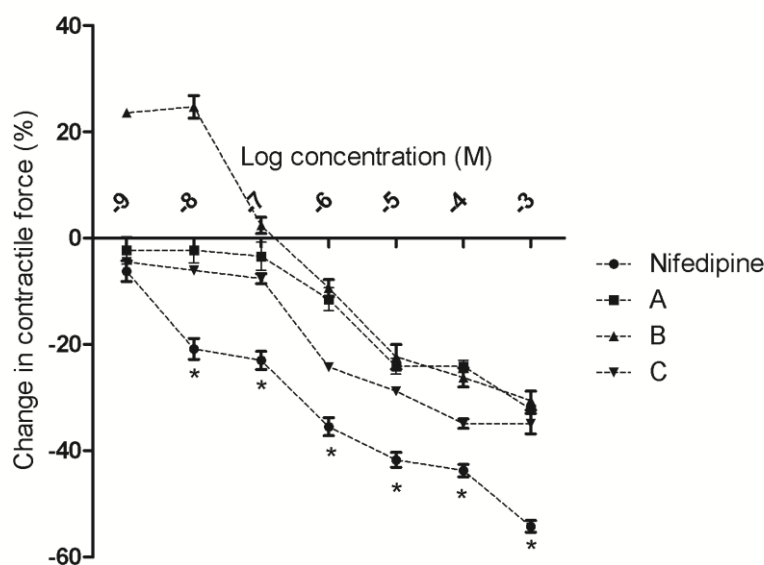
اثر بر نیروی انقباضی دهلیز: نتایج اثرات این مشتقات و نیفدیپین بر نیروی انقباضی دهلیز به

جرم مولکولی ۵۰۶ و نقطه ذوب ۲۱۲ سانتی‌گراد. مشتق B: دی بنزیل ۴۱- دی هیدرو ۲- دی متیل ۴- [۱- (۴- نیترو بنزیل) ۲- متیل تیو ۵- ایمیدازولیل] ۳- پیریدین دی کربوکسیلات با جرم مولکولی ۶۲۴ و نقطه ذوب ۳۴۸ سانتی‌گراد. مشتق C: دی متیل ۴۱- دی هیدرو ۲- دی متیل ۴- [۱- (۴- نیترو بنزیل) ۲- متیل تیو ۵- ایمیدازولیل] ۳- پیریدین دی کربوکسیلات با جرم مولکولی ۴۲۶ و نقطه ذوب ۲۰۰ سانتی‌گراد. ساختار شیمیایی این مشتقات در شکل ۱ نشان داده شده است.

برای جدا کردن دهلیزها، ابتدا حیوانات را با تجویز داخل صفاقی داروهای Ketamine با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و Xylazine با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش نمودیم (Alfasan, Netherlands) (۳۲). سپس سریعاً قفسه سینه حیوان را شکافته و قلب را از پایه عروقی به همراه مقداری از بافت‌های اطراف جدا نمودیم. قلب خارج شده، بلافاصله در محلول Physiological salt solution قرار گرفت (۳۳). همچنین در حین کار گاز کربوئن شامل ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ CO_2 در آن وارد می‌شد (۳۴). مقدار مواد به منظور تولید یک لیتر محلول Physiological salt solution به این صورت بود: NaCl ۱۱۲ میلی مولار، KCl ۵ میلی مولار، CaCl_2 ۱/۸ میلی مولار، MgCl_2 ۱ میلی مولار، NaH_2PO_4 ۰/۵ میلی مولار، 2NaHCO_3 ۲۵ میلی مولار، KH_2PO_4 ۰/۵ میلی مولار، Glucose ۱۰ میلی مولار و EDTA ۰/۰۰۴ میلی مولار (۳۵). مواد فوق به طور جداگانه مجموعاً در یک لیتر آب دیونیزه حل شدند، 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 و بطن‌ها 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 (۳۶).



نمودار ۱- اثر نیفدیپین و مشتقات دی هیدروپیریدینی سنتز شده بر تعداد ضربان دهلیز در غلظت های 10^{-9} تا 10^{-3} مولار
*: تفاوت معنی دار با نیفدیپین ($P \leq 0.001$)



نمودار ۲- درصد تغییرات قدرت انقباضی دهلیز پس از افزودن نیفدیپین و مشتقات دی هیدروپیریدینی سنتز شده در غلظت های 10^{-9} تا 10^{-3} مولار
*: تفاوت معنی دار با مشتقات سنتز شده ($P \leq 0.001$)

مشتق A و B بود (نمودار ۲).

بحث و نتیجه گیری

نیفدیپین یکی از داروهای رایج در درمان بیماری های قلبی-عروقی می باشد، اما دارای نیمه عمر کوتاه و عوارض جانبی قابل توجهی از قبیل ادم محیطی، سرگیجه، تهوع و هایپرپلازی لثه می باشد. تغییر در ساختمان شیمیایی این دارو ممکن است سبب افزایش قدرت و کاهش عوارض جانبی آن گردد. بنابراین در مطالعه حاضر اثر

تفکیک غلظت های مختلف در نمودار ۲ آورده شده است. تغییرات نیروی انقباضی دهلیز پس از افزودن این مشتقات، نسبت به نیفدیپین اختلاف معنی داری در سطح $p \leq 0.001$ در غلظت های 10^{-3} تا 10^{-9} مولار نشان داد، یعنی این ترکیبات اثر اینوتروپیک منفی کمتری نسبت به نیفدیپین داشتند. با افزایش غلظت تمامی این مشتقات و نیز نیفدیپین، قدرت انقباضی دهلیز به طور وابسته به غلظت کاهش یافت و این کاهش در مورد مشتق C در غلظت های 10^{-7} تا 10^{-4} مولار بیشتر از دو

که نیفدیپین موجب کاهش ضربان دهلیز و افزایش قدرت انقباضی دهلیز می‌گردد. ایشان بیان کردند که کانال‌های کلسیم نقش مؤثری در فعالیت گره سینوسی - دهلیزی دارند (۴۷). البته بخشی از نتایج مطالعه ایشان مغایر با تحقیق حاضر است، چراکه در مطالعه حاضر نیفدیپین سبب کاهش قدرت انقباضی دهلیز گردید.

میلارد و همکاران گزارش نموده‌اند که نیفدیپین دارای اثرات اینوتروپیک منفی در بطن مجزای سگ می‌باشد، درحالی‌که در حیوان موجب افزایش اثرات اینوتروپیک می‌گردد (۴۸). علت این امر می‌تواند به پدیده تاکی کاردی رفلکسی نسبت داده شود. از آنجاکه نیفدیپین کانال‌های کلسیم عروق را بیشتر از قلب مهار می‌کند، این امر باعث افت فشارخون و به دنبال آن افزایش فعالیت قلب به‌منظور جبران افت فشارخون و ایجاد پدیده تاکی کاردی رفلکسی می‌شود.

ضربان خود بخودی گره سینوسی - دهلیزی به میزان بسیار زیادی وابسته به کلسیم است که این فعالیت در مطالعات برون تنی (*ex vivo*) با استفاده از مسددهای کانال کلسیم به خوبی مهار می‌شود. بررسی اثر مسددهای کانال کلسیم بر دهلیز مجزا نشان داده است که وراپامیل بیشترین و نیفدیپین کمترین اثر مهاری را بر ضربان دهلیز دارند (۴۸). مطالعات فوق با تحقیق حاضر که حاکی از تأثیر اندک نیفدیپین در کاهش فعالیت کرونوتروپیک قلب است همخوانی دارد.

در چند سال اخیر مشتقات دی هیدروپیریدینی جدیدتری نیز سنتز شده‌اند که اکثراً دارای اثرات کرونوتروپیک و اینوتروپیک منفی می‌باشند. به‌عنوان مثال گالویس-پاراجا و همکاران در سال ۲۰۱۴ با اضافه کردن شاخه *3-aryl meta-hydroxyl* به یک مشتق دی هیدروپیریدینی سبب افزایش قدرت آن در مسدود کردن کانال‌های کلسیم نوع L و اثرات مهاری بر عملکرد انقباضی سلول‌های کاریومیوسیت موش صحرایی شده‌اند (۴۹).

بلادن و همکاران در سال ۲۰۱۴ مشتقات دی هیدروپیریدینی جدیدی را که دارای ساختار hexahydroquinoline می‌باشند سنتز کرده و

مشتقات سنتز شده نیفدیپین بر روی نیروی انقباضی و تعداد ضربان دهلیز مجزای خوکچه‌هندی در مقایسه با نیفدیپین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که نیفدیپین و هر سه مشتق آن با افزایش غلظت، تعداد ضربان و نیروی انقباضی دهلیز مجزای خوکچه‌هندی را کاهش دادند، که اثر این ترکیبات در کاهش ضربان دهلیز بیشتر از نیفدیپین و در کاهش قدرت انقباضی دهلیز کمتر از نیفدیپین بود.

عملکرد عضله قلب بسیار به جریان کلسیم وابسته است. تولید ایمپالس در گره سینوسی - دهلیزی و هدایت الکتریکی در گره دهلیزی - بطنی که به نام پاسخ‌های آهسته یا پتانسیل‌های عمل وابسته به کلسیم نیز نامیده می‌شوند، ممکن است توسط مسددهای کانال کلسیم به‌صورت کامل مهار شود و یا کاهش یابد. بنابراین این داروها ضربان دهلیز را برحسب مقدار مصرفشان کاهش می‌دهند. این داروها به قطعه S4 زیر واحد α_1 کانال‌های کلسیم نوع L در عضلات قلبی متصل می‌شوند که در نتیجه کانال بسته شده و مانع ورود کلسیم و به دنبال آن کاهش قدرت انقباضی میوکارد می‌شوند. این کانال‌ها واسطه فرایند تحریک - انقباض در سلول‌های قلبی هستند. مسددهای کانال کلسیم با بستن این کانال‌ها از فرآیند تحریک - انقباض در عضله قلبی جلوگیری می‌کنند (۳۹ و ۴۰).

مطالعات زیادی به اثرات کرونوتروپیک و اینوتروپیک منفی نیفدیپین اشاره کرده‌اند (۴۴). به‌عنوان مثال، تانگ و همکاران نشان داده‌اند که نیفدیپین موجب کاهش پاسخ‌های کرونوتروپیک القا شده توسط فنیل افرین در دهلیز مجزای موش صحرایی می‌شود (۴۵). همچنین یامادا و همکاران گزارش کرده‌اند که نیفدیپین تعداد ضربان قلب را در موش‌های با فشارخون طبیعی تغییر نداد، درحالی‌که موجب کاهش تعداد ضربان قلب در موش‌های با فشارخون بالا شد (۴۶). مطالعه حاضر نیز اثر مهاری این دارو را بر ضربان دهلیز مجزای خوکچه‌هندی نشان داد.

رفسوم و همکاران با بررسی اثر نیفدیپین بر روی دهلیز مجزای موش صحرایی به این نتیجه رسیدند

2018;72:18-25.

6. Fleckenstein A. Calcium antagonism in heart and smooth muscle: experimental facts and therapeutic prospects. New York: Wiley; 1983.

7. Bryan J. Nifedipine: from the treatment of angina to the treatment of hypertension. *Stroke* 2018;13:57.

8. Shawkat E, Mistry H, Chmiel C, Webster L, Chappell L, Johnstone E, et al. The effect Of labetalol and nifedipine MR on blood pressure in women with chronic hypertension in pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2018;11:92-98.

9. Biala G. Effects of calcium channel ligands on anaesthetic properties of ethanol in mice. *Pol J Pharmacol* 1999;51(2):125.

10. Cooper-DeHoff RM, Chang S-W, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(2):301-8.

11. Cao X, Nakamura Y, Wada T, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Zhu B, et al. Comparison of anti-anginal effect of cilnidipine with those of nicardipine and nifedipine in the vasopressin-induced angina model of rats. *Heart Vessels* 2016;31(12):2045-52.

12. Guazzi MD, Cipolla C, Bella PD, Fabbicocchi 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.

13. Matsushima S, Matsumoto J, Kinugawa S, Tsutsui H, Sadoshima J. Nifedipine Negatively Regulates Nox4 and Inhibits HDAC4 Oxidation in Phenylephrine-Induced Cardiac Hypertrophy. *J Card Fail* 2016;22(9):S207.

14. Goldstein JA, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Pulley JM, Aronoff DM. Calcium channel blockers as drug repurposing candidates for gestational diabetes: Mining large scale genomic and electronic health records data to repurpose medications. *Pharmacol Res* 2018;130:44-51.

15. Earl RA, Grivell RM. Nifedipine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2017.

16. Stones W. Nifedipine for tocolysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(1):e24.

17. Hangarga U, Rita D, Harshitha K. Comparative study of labetalol and nifedipine in management of hypertensive disorders in pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016;6(1):194-7.

18. Dharma Rao BD, Bhandary S, Chopra D, Venugopala KN, Gleiser RM, Kasumbwe K, et al. Synthesis and characterization of a novel series of 1, 4-dihydropyridine analogues for larvicidal activity against *Anopheles arabiensis*. *Chem Biol Drug Des* 2017;90(3):397-405.

19. Anwar A, Hameed A, Perveen S, Uroos M, Choudhary MI, Basha FZ. 1, 1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical scavenging activity of novel dihydropyridine derivatives. *Eur J Chem*

اثرات مهاری آن‌ها را بر کانال‌های کلسیم نوع L و T نشان داده‌اند (۵۰).

مشتقات دی هیدروپیریدینی سنتز شده در تحقیق حاضر توانایی بیشتری در کاهش ضربان دهلیز دارند که احتمالاً به دلیل اثر مستقیم مهاری آن‌ها بر روی تولید و هدایت ایمپالس در گره سینوسی- دهلیزی است. البته از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم انجام آزمایش اثر مرکزی *in vivo* این مشتقات بر پارامترهای اندازه‌گیری شده در همین گونه حیوانی در کنار مطالعات انجام شده اثرات مستقیم قلبی *in vitro* اشاره کرد. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که با توجه به اثر قوی‌تر این مشتقات در کاهش تعداد ضربان دهلیز و اثر کمتر بر روی قدرت انقباضی نسبت به داروی نیفدیپین، ممکن است که این مشتقات اثرات مفید ضد آنژیینی با کمترین اثر بر روی نیروی انقباضی قلب را داشته باشند.

تقدیر و تشکر

از گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران به جهت فراهم نمودن امکانات مناسب برای انجام این تحقیق قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Elliott WJ, Ram CVS. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2011;13(9):687-9.
2. Morel N, Buryi V, Feron O, Gomez JP, Christen MO, Godfraind T. The action of calcium channel blockers on recombinant L-type calcium channel $\alpha 1$ -subunits. *Br J Pharmacol* 1998;125(5):1005-12.
3. De Maio A, Rivera I, Cauvi DM, Arispe N. The antihypertensive calcium channel blocker nitrendipine displays a cytotoxic effect on neuroblastoma cells, which is independent of binding to L-type voltage-gated calcium channels. *Biophys J* 2018;114(3):639a.
4. Angelini M, Pezhouman A, Chang MG, Savalli N, Calmettes G, Pantazis A, et al. L-type calcium channel gating modifiers as a new class of antiarrhythmic drugs. *Biophys J* 2018;114(3):623a.
5. Khamsekaew J, Kumfu S, Palee S, Wongjaikam S, Srichairatanakool S, Fucharoen S, et al. Effects of the iron chelator deferiprone and the T-type calcium channel blocker efonidipine on cardiac function and Ca^{2+} regulation in iron-overloaded thalassemic mice. *Cell Calcium*

of synthesized dihydropyridine derivatives and nifedipine on systolic blood pressure and heart rate of rats. *Tehran Univ Med J* 2014;71(12):773-9.

32. Ostadhadi S, Rezayat S-M, Ejtemaei-Mehr S, Tavangar S-M, Nikoui V, Jazaeri F, et al. Mesenteric artery responsiveness to acetylcholine and phenylephrine in cirrhotic rats challenged with endotoxin: the role of TLR4. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93(6):475-83.

33. Najjari M, Vaezi G, Hojati V, Mousavi Z, Bakhtiarian A, Nikoui V. Involvement of IL-1 β and IL-6 in antiarrhythmic properties of atorvastatin in ouabain-induced arrhythmia in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2018;1-6.

34. Malihi G, Nikoui V, Pousti A, Azam B. Cardiac benefits of black seed extract: Its main compound thymoquinone inhibits ouabain-induced arrhythmia in isolated rat atria. *Int J Pharm Res* 2017;66-73.

35. Nikoui V, Ejtemaei Mehr S, Jazaeri F, Ostadhadi S, Eftekhari G, Dehpour A-R, et al. Prostaglandin F2 α modulates atrial chronotropic hyporesponsiveness to cholinergic stimulation in endotoxemic rats. *Eur J Pharmacol* 2015;748(Supplement C):149-56.

36. Ghebleh Zadeh N, Vaezi G, Bakhtiarian A, Mousavi Z, Shiravi A, Nikoui V. The potassium channel blocker, dalfampridine diminishes ouabain-induced arrhythmia in isolated rat atria. *Arch Physiol Biochem* 2018;1-5.

37. Moradi S, Nikoui V, Imran Khan M, Amiri S, Jazaeri F, Bakhtiarian A. Involvement of inflammatory cytokines in antiarrhythmic effects of clofibrate in ouabain-induced arrhythmia in isolated rat atria. *Adv Pharmacol Sci* 2016;2016.

38. Nikoui V, Pazoki Toroudi H, Ostadhadi S, Rahmani A, Bakhtiarian A. Effects of diazoxide on rat isolated atria. *Tehran Univ Med J* 2012;70(8):467-72.

39. Wood AJ, Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *Drug Therapy* 1999;341(19):1447-57.

40. Opie LH. Calcium channel antagonists, part I: Fundamental properties: Mechanisms, classification, sites of action. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987;1(4):411-30.

41. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016;1(3):453-61.

42. Fermini B, Ramirez DS, Sun S, Bassyouni A, Hemkens M, Wisialowski T, et al. L-type calcium channel antagonism—Translation from in vitro to in vivo. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2017;84:86-92.

43. Ong P, Sechtem U. Calcium Channel blockers. *Pharmacological Treatment of Chronic Stable Angina Pectoris*: Springer; 2015. p. 79-86.

44. de Heus R, Mulder EJ, Visser GH. Management of preterm labor: atosiban or

2014;5(1):189-91.

20. Velen A, Zarkovic N, Gall Troselj K, Bisenieks E, Krauze A, Poikans J, et al. 1, 4-dihydropyridine derivatives: dihydronicotinamide analogues—model compounds targeting oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016.

21. Gozde Gunduz M, Ragno G, Şimşek R, De Luca M, Şafak C, Grande F, et al. Synthesis and photodegradation studies of analogues of muscle relaxant 1, 4-dihydropyridine compounds. *Acta Pharmaceutica* 2017;67(3):341-55.

22. Gadotti VM, Bladen C, Zhang FX, Chen L, Gündüz MG, Şimşek R, et al. Analgesic effect of a broad-spectrum dihydropyridine inhibitor of voltage-gated calcium channels. *Pflugers Arch* 2015;467(12):2485-93.

23. Smith DA, Beaumont K, Maurer TS, Di L. Relevance of Half-Life in Drug Design: Miniperspective. *J Med Chem* 2017.

24. Ter Laak MA, Roos C, Touw DJ, van Hattum P, Kwee A, Lotgering FK, et al. Pharmacokinetics of nifedipine slow-release during sustained tocolysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53(1):84-91.

25. Anand A, Gopalakrishnan S, Karthikeyan R, Mishra D, Mohapatra S. Immunohistochemical analysis of the role connective tissue growth factor in drug-induced gingival overgrowth in response to phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. *J Int Soc Prev Community Dent* 2018;8(1):12.

26. Aggarwal A, Bagga R, Girish B, Kalra J, Kumar P. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in established preterm labour on pregnancy prolongation and neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 2018;38(2):177-84.

27. Chinh NT, Trang NTT, Mai TT, Thanh DTM, Trung TH, Trung TH, et al. Polylactic acid/chitosan nanoparticles loading Nifedipine: characterization findings and in vivo investigation in animal. *J Nanosci Nanotechnol* 2018;18(4):2294-303.

28. Armstrong DR, Harris CM, Kennedy AR, Liggat JJ, McLellan R, Mulvey RE, et al. Developing lithium chemistry of 1, 2-dihydropyridines: from kinetic intermediates to isolable characterized compounds. *Chemistry* 2015;21(41):14410-20.

29. Drapak I, Perekhoda L, Tsapko T, Berezniakova N, Tsapko Y. Cardiovascular calcium channel blockers: historical overview, development and new approaches in design. *J Heterocycl Chem* 2017;54:2117-28.

30. Baluja S, Talaviya R. Experimental determination of solubility of dihydropyridine derivatives in organic solvents at different temperatures: Interactions and thermodynamic parameters relating to the solvation process. *J Mol Liq* 2016;223:436-47.

31. Bakhtiarian A, Ostadhadi S, Jorjani M, Hashempour S, Oryan S, Nikoui V. Central effects

nifedipine? *Int J Womens Health* 2010;2:137.

45. Tung LH, Rand MJ, Louis WJ. Calcium antagonists inhibit positive chronotropic responses to α_1 -adrenoceptor activation in rat isolated atria. *Eur J Pharmacol* 1987;133(2):177-84.

46. 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.

47. Refsum H, Landmark K. The effect of a calcium-antagonistic drug, Nifedipine, on the mechanical and electrical activity of the isolated rat atrium. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1975;37(5):369-76.

48. Millard RW, Lathrop DA, Grupp G, Ashraf M, Grupp IL, Schwartz A. Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: Potential mechanisms. *Am J Cardiol* 1982;49(3):499-506.

49. Galvis-Pareja D, Zapata-Torres G, Hidalgo J, Ayala P, Pedrozo Z, Ibarra C, et al. A novel dihydropyridine with 3-aryl meta-hydroxyl substitution blocks L-type calcium channels in rat cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;279(1):53-62.

50. Bladen C, Gündüz MG, Şimşek R, Şafak C, Zamponi GW. Synthesis and evaluation of 1, 4-dihydropyridine derivatives with calcium channel blocking activity. *Pflugers Arch* 2014;466(7):1355-63.

Effect of dihydropyridine derivatives on beating rate and contractile force of guinea pig isolated atria

Azam Bakhtiarian, PharmD, Associate Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Sepideh Hashempour, MSc, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran.

Shahrbano Oryan, PhD, Professor of Biology, Department of Biology, Science Faculty, Tarbiat Moallem University, Karaj, Iran.

Masoumeh Jorjani, PharmD, Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Saeed Mehrzadi, PharmD, Assistant Professor of Pharmacology, Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Vahid Nikoui**, Assistant Professor of Pharmacology, Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). nikoui.v@iums.ac.ir

Abstract

Background: Calcium channel blockers such as nifedipine possess a dramatic role in treatment of various cardiovascular diseases including angina pectoris, cardiac arrhythmias, and hypertension, so study of cardiovascular effects of derivatives of these drugs seems necessary. The aim of the present study was to evaluate the effects of synthesized dihydropyridine derivatives on chronotropic and inotropic responses of guinea pig isolated atria in comparison with nifedipine.

Methods: Thirty-two male guinea pigs were divided to four equal groups, randomly. After induction of anesthesia, the atria were isolated and attached to physiograph. Three synthesized dihydropyridine derivatives and nifedipine were incubated into organ bath in concentrations 10^{-9} to 10^{-3} M, accumulatively and their effects on atrial beating rate and contractile force were evaluated.

Results: The inhibitory effects of all of these derivatives in concentrations of 10^{-5} to 10^{-3} M on atrial beating rate were more potent than nifedipine ($p \leq 0.001$), while their effects in reducing the atrial contractile force in concentrations of 10^{-8} to 10^{-3} M were weaker than nifedipine ($p \leq 0.001$).

Conclusion: Considering the stronger effects of these derivatives in reducing the atrial beating rate and the weaker effects of these compounds in diminution of the atrial contractile force compared with nifedipine, these derivatives may possess obvious antianginal properties with minimum effects on cardiac contractility.

Keywords: Nifedipine, Calcium channel, Cardiovascular