

کانالهای پتاسیم و عوامل تأثیر گذار بر آنها

طریق گیرنده‌های غشائی صورت میگیرد. بعضی از این گیرنده‌ها، کانالهای یونی هستند اما گروهی دیگر از گیرنده‌ها از طریق یک پروتئین تنظیمی خاص (Gp) با کانال یونی مرتبط میشوند. کانالهای پتاسیم در شرایط

خلاصه:

ارتباط سلولها با محیط اطرافشان عمدتاً از

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی

خاصی گشوده شده این یون از سلول خارج میشود. نتیجه این عمل دور شدن آن سلول از آستانه تحریک است.

گشاینده‌های کانال پتاسیم دارای کاربردهای بالینی بالقوه‌ای هستند مثلاً در فشار خون، آنژین صدری، بیماریهای ایسکمیک قلب، آسم و بعضی از انواع آلورسی (برای تحریک رشد موها). در مقابل، عوامل مسدود این کانال خواص فارماکولوژیک دیگری از جمله: اثر ضد آریتمی و تحریک ریلیزانسولین را نشان میدهند.

مقدمه:

پروتئین‌هایی که عهده‌دار نقش کانال یونی هستند، حفراتی پر از آب را در عرض غشاء تشکیل میدهند. این کانالها در غشاء پلاسمائی سلولهای حیوانی و گیاهی تشکیل دهنده منافذی کوچک و بسیار انتخابی هستند به عبارت دیگر کانالهای اخیر به گونه‌ای اختصاصی به یونهای «خاص» اجازه عبور می‌دهند از این رو به آنها «کانالهای یونی» نیز گفته می‌شود. تعداد یونهای که در هر ثانیه از این کانالها می‌توانند بگذرند 10^6 یون است که صدها بار بیشتر از

عمل کانالهای یونی تقریباً اختصاصی بوده، تنها به یون خاصی اجازه عبور می‌دهد.

جابجائی یونها توسط پروتئین‌های ناقل (Carrier) است. نیروی عبور دهنده یونها شیب غلظتی آنهاست.

کانالهای یونی در چپه‌های (gates)

دارند که بمدتی کوتاه گشوده و به سرعت بسته میشوند. جابجائی یونها (flux) از میان کانالها مستلزم گشوده شدن دریچه‌های کانال است که از طرق زیر امکان پذیر میگردد:

• کانالهای پتاسیم بوسیله تغییر ولتاژ، یون کلسیم، لیگاند اختصاصی و میزان ATP درون سلول فعال می‌شوند.

تغییرات ولتاژ غشاء و یا اتصال لیگاند به بخشی از کانال.

شرح:

کانالها یا مستقیماً گشوده میشوند و یا از طریق یک پروتئین تنظیمی (تحت عنوان کلی Gp*) این عمل صورت میگیرد [به شکل (۱) توجه بفرمائید]. برای بررسی این امر از تکنیکهای مناسب الکتروفیزیولوژی مثل Patch clamp استفاده میکنند که میتوان به کمک آن میزان یونهای گذرنده از هر کانال یونی را ثبت نمود.

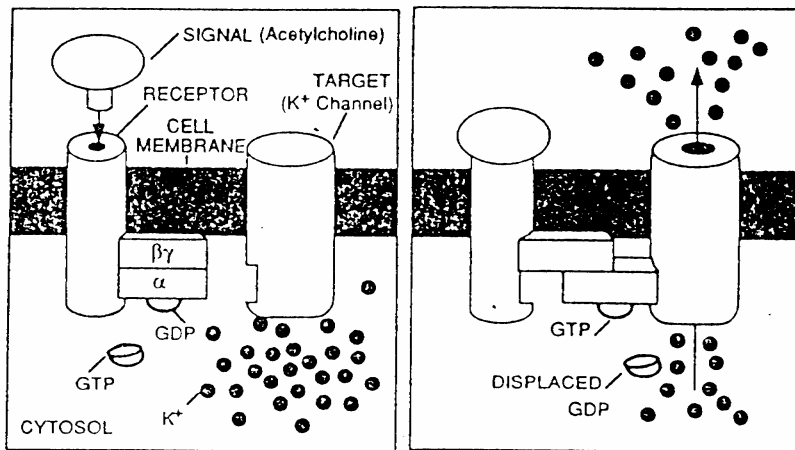
قدیمی‌ترین کانالی که شناسائی گردید و مطالعات وسیعی در مورد آن صورت گرفت کانال سدیم بود که با اشغال گیرنده نیکوتینی مستقر در صفحه محرکه انتهائی گشوده شده و پتانسیل عملی را در رشته عضلانی بوجود

*Gp: یک پروتئین ناظم است که GTP (گوانوزین - تری - فسفات) به آن وصل است و بنا بر نوع Gp میتواند با آنزیمهای مختلفی در غشاء سلول (مثل آدنیلات سیکلاز) کوپل شود و یا برعکس مانع این عمل بشود.

میاورد. آخرین کانالی که بررسی بر روی آن در سالهای اخیر تکمیل شده کانال پتاسیم است که تاکنون بیش از ۱۵ نوع از آن شناسائی گردیده است.

به شرح زیر می باشد:

Apamin - این اکتاپیتید که از زهر زنبور به دست می آید گروهی خاص از کانال های پتاسیم را مسدود میکند.



شکل (۱): با رسیدن سیگنال به گیرنده غشایی (در اینجا استیل کولین)، پروتئین G که متشکل از سه جزء α - β و γ است GDP متصل به جزء α را از دست داده در عوض آن GTP را بخود می چسباند. حاصل این کار تغییر Gp به گونه ای است که جزء α به انضمام GTP به کانال یونی وصل می شوند و آنرا می گشایند. حاصل این کار خروج یون پتاسیم از سلول خواهد بود.

Bungarotoxin - β - زهر نوع خاصی از مار با اثری شبیه دندروتوکسین. Charybdotoxin - زهر عقرب، که مسدود کننده کانالهای پتاسیم است که دارای هدایت یونی بالایی هستند. Noxiustoxin - زهر نوعی دیگر عقرب که با ممانعت از عبور یون پتاسیم موجب ریلیز ترانسmitter میشود. Dendrotoxin - زهر نوعی مار که مقدمتاً ریلیز استیل کولین را از صفحه محرکه انتهایی (NMJ) تسهیل میکند. امروزه این اثر را

باید توجه داشت که یون پتاسیم يك يون درون سلولی است (برخلاف یون سدیم) که غلظت آن در درون سلول ۳۰ بار بیشتر از غلظت آن در بیرون سلول است، در نتیجه عمدتاً باز شدن کانال پتاسیم یعنی خروج (Eflux) یون پتاسیم از درون سلول، هایپرپلاریزه شدن درون سلول و نتیجتاً دور شدن آن از آستانه تحریک معنی خواهد داد شناسائی کانالهای پتاسیم و افتراق آنها از یکدیگر بکمک گروهی از سموم امکان پذیر شد که از زنبور - عقرب و یا مار به دست آمده بودند. مهمترین این سموم

ناشی از اثر سم بر روی کانالهای پتاسیم وابسته به ولتاژ میدانند. با بهره گیری از سموم مذکور و نیز تکنیکهای مناسب، زیر گروههای مختلف کانال پتاسیم مشخص گردیدند:

ترکیبات سولفونیل اوره از طریق انسداد کانال پتاسیم در سلولهای بتای پانکراس، موجب رهش انسولین از آن سلول می شوند.

1- Voltage - gated channels

گروهی از کانالهای اخیر به وسیله 4-Amino Pyridin (4AP) مسدود میشوند.

2- Ion - gated channels

گروه دوم کانالهای پتاسیم توسط یون کلسیم فعال میشوند و به سه دسته تقسیم میگردند:

الف: با هدایت بالا 1^{BKCa}

این کانالها در نورونها، عضلات اسکلتی - پانکراس و غدد بزاقی وجود دارند میزان یونی که توسط این نوع کانالها هدایت میگردد بسیار بالاست و میتوان آنها را بوسیله تترائیل آمونیوم (TEA)، کینین و کاربیدو توکسین مسدود نمود.

ب: با هدایت میانه 2^{IKCa}

با افزایش کلسیم درون سلولی، احتمال گشوده شدن این کانالها زیاد میشود. این کانالها مسئول حفظ پتانسیل استراحت غشاء میباشند.

1- Big-conductance

2- Intermediate conductance

ج: با هدایت اندک 3^{SKCa}

این دسته از کانالهای پتاسیم با افزایش کلسیم درون سلولی فعال شده و توسط آپامین مسدود میگردند.

3- Ligand - gated channels

این کانالها با برخورد لیگاندها به گیرنده های غشائی دچار تغییر میگردند یکی از این لیگاندها استیل کولین (Ach) است که با اتصال به گیرنده موسکارینی اثر وقفه ای استیل کولین را روی دهلیز قلب به نمایش میگذارد (K_{ACh}). ضمناً در نورونهای مهره داران يك کانال متفاوت پتاسیم داریم (K_M) که توسط Ach غیر فعال میشود، کانال اخیر مسئول آثار تحریکی این ترانسمیتر در نورونها است. جالب اینکه کانال K_M توسط آگونیستهای گیرنده بتا - آدرنرژیک تحریک میگردد.

لیگاند دیگر سروتونین (5-HT) است که میتواند موجب غیر فعال شدن کانال پتاسیم (K_{5-HT}) و در نتیجه بروز آثار تحریکی ترانسمیتر مذکور بشود.

4- Second-Messenger-gated channels

کانالهای گروه اخیر شامل يك دسته بندی واقعی نمیگردند و در واقع اینها شارح پاره ای از خصوصیات کانالهای پتاسیم هستند که ممکنست با لیگاند یا ولتاژ فعال شوند. مهمترین نوع این کانالها انواع وابسته به ATP آنست. اینها که با افزایش میزان ATP درون سلولی مسدود میگردند در سلولهای عضله قلب و عضلات

3- Small conductance

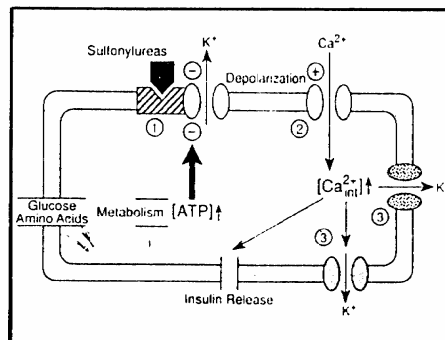
روی این دسته از کانالهای یونی برای مقاصد درمانی دامن زد. در مطالعاتی که انجام گرفت مشخص گردید که کانالهای پتاسیم بسیار متنوع میباشند. افتراق این کانالها موجب دسته بندی آنها گردید که در سطور قبلی به آنها اشاره شد (مثلاً آنهایی که با بالا رفتن کلسیم درون سلولی فعال میشوند و یا وابسته به میزان ATP درون سلولی میباشند). بهر حال توان درمانی داروهای تعدیل کننده کانالهای پتاسیم اثبات و در سالهای اخیر تعدادی از آنها اجازه مصرف بالینی را دریافت نموده اند.

عوامل مؤثر بر کانالهای پتاسیم را در دو دسته گشاینده های کانال (openers) و مسددهای آن (Blockers) بررسی مینمائیم.

گشاینده های صنایع کانال پتاسیم:

دست کم تا کنون ۷ دسته دارو بر مبنای ساختار شیمیائی آنها مشخص گردیده اند که معروفترین گروه آنها مشتقات Benzopyrans به شمار می آیند. به جدول زیر توجه بفرمائید. استاندارد جهانی برای ارزیابی گشاینده های کانال پتاسیم « کروما کالیم » است که مخلوطی است راسمیک اما یکی از اناکتیومرهای مناسب و فعال آن تحت نام ژنریک Lemakalim، توجه بیشتری را به خود جلب نموده است. در سایر گروههای شیمیائی با داروهای مواجه میشویم که ورود آنها به بازار جهت مصارف کلینیکی بسیار محتمل گردیده است مثل - nicorandil و pinacidil - Ro. 34-6930.

اسکلتی مستقرند. کانالهای مشابهی (K_{ATP}) نیز در سلولهای بتای پانکراس توصیف گردیده اند که البته در محل اخیر تراکم کانالهای پتاسیم بالا بوده نشاندهنده آنست که در سطح نرمال گلوکز پلاسما، تعداد کافی از این کانالها گشوده میباشند که این امر عامل تعیین کننده پتانسیل استراحتی غشاء است. در صورت بالا بودن گلوکز پلاسما، مقدار ATP درون سلول بتا بالا بوده و در نتیجه کانال K_{ATP} بیشتری مسدود میشوند که منجر به دپلاریزه شدن غشاء سلول، ورود کلسیم و نهایتاً ترشح انسولین میگردد. از باز شدن کانالهای (K_{ATP}) در سلولهای بتای پانکراس می توان بوسیله غلظتهای اندک داروهای کاهش دهنده قند خون مثل گلی بنکلامید جلوگیری نمود (شکل ۲ -).



شکل (۲)

روشن شدن این امر که گروههای بزرگی از داروها مثل سولفونیل اوره ها (داروهای کاهش دهنده قند خون) و بعضی از داروهای ضد آریتمی دسته خاصی از کانالهای K^+ را مسدود میسازند به اشتیاق اعمال تعدیلاتی بر

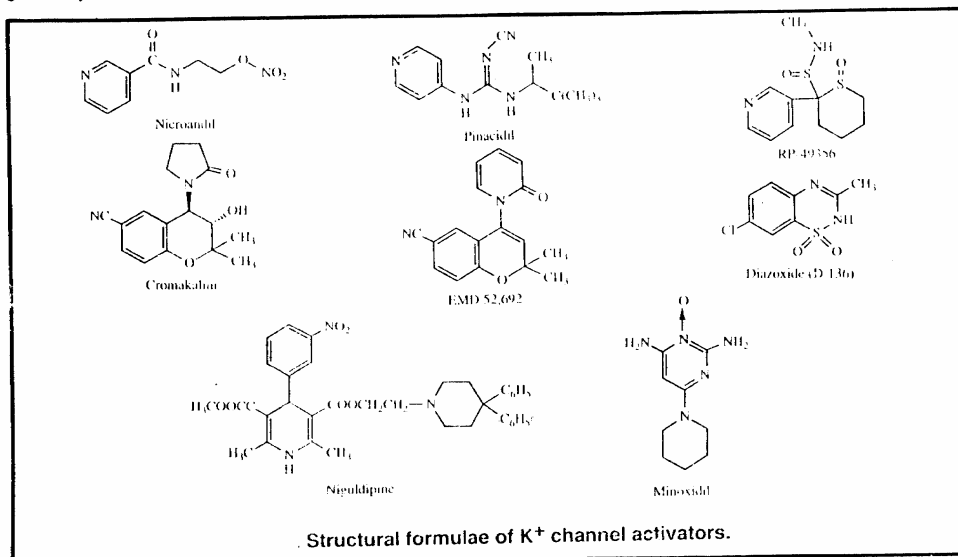
در جدول (۱) به نامهای معروف و قدیمی که بعنوان يك وازودیلاتور نیترو و از طریق مثل مینو کسیدیل و دیازوکساید نیز بر می خوریم که علیرغم قدمت مصرفشان، در عمل cGMP عمل میکند بته از طریق تسهیل خروج (افلاکس) یون پتاسیم اثرات خود را اعمال

TABLE 1. Chemical Classes of Potassium Channel Opener Under Development

Chemical class	Typical member	Origin
benzopyran		
(a) with chiral centres at C3 and C4	lemakalim (cromakalim)	Beecham
(b) without chiral centres at C3 and C4	Ro 34-6930	Roche
cyanoguanidine	pinacidil	Leo
nicotinamide	nicorandil	Chugai
thioformamide	RP49356	Rhône-Poulenc
pyrimidine oxide	minoxidil (sulfate)	Upjohn
benzothiadiazine	diazoxide	Schering
dihydropyridine	niguldipine	Byk-Gulden

جدول (۱)

سالهای اخیر آثار آنها بر روی کانالهای پتاسیم روشن شده است. مینمایند. بهر حال دسته جدیدی از داروهای پائین آورنده فشارخون در شرف ورود به بازار قرار دارند. دیازوکساید را از سالها پیش در از برجسته ترین خواص عوامل گشاینده



شکل (۳)

کانال پتاسیم میتوان از خاصیت وازودیلاتوری آنها نام برد: نیکوراندیل، پیناسیدیل و کروما کالیم. در این میان گذشته از نیکوراندیل فوریتهای فشار خون مورد استفاده قرار میدادند. با علم به اینکه عارضه این دارو افزایش قند خون است. اینک روشن گردیده که هم

خاصیت درمانی و هم عارضه ذکر شده از طریق کانال پتاسیم انجام میگیرد در واقع دیازوکساید با فعال کردن کانال K_{ATP} در سلول بتای پانکراس مانع ریلیز انسولین میگردد که معنای نهائی این اثر، بالا رفتن قند خون خواهد بود.

مینوکسیدیل خودش یک پیش دارو (pro-drug) به شمار می آید که متابولیت فعالش یعنی سولفات مینوکسیدیل از طریق گشودن کانال پتاسیم اثرات کاهنده فشار خون خود را ظاهر مینماید. یکی از مشتقات دی هیدروپیریدین یعنی Niguldipin ضمن آنکه سبب کاهش ورود کلسیم به سلول میشود تا حدودی خاصیت گشاینده کانال پتاسیم را هم نشان داده است و به این احتمال میدان داده که میتوان روزی یک داروی پائین آورنده فشار خون در اختیار داشت که هم مسدود کانال کلسیم باشد و هم مفتح کانال پتاسیم.

پیناسیدیل همانگونه که در فرمولش (شکل ۳) ملاحظه می کنید دارای یک کربن نامتقارن بوده و در نتیجه دارای دو ایزومر نوری است که نوع چپ گرد آن بسیار فعال تر است هر چند داروئی که مصرف بالینی بافته راسمیک است.

این دارو که بعنوان اولین داروی این گروه برای کاهش فشار خون معرفی گردیده است جذب گوارشی کاملی دارد نیمه عمر پلاسمائی آن در انسان حدود ۳ ساعت است. دفع دارو عمدتاً کلیوی و بصورت متابولیتهای مختلف است. قدرت عبور پیناسیدیل از سدخونی - مغزی اندک بوده،

عوارضی که برای آن ذکر شده: گیجی، سردرد، برافروختگی چهره و در حدود یک سوم موارد «ادم» است که با تجویز داروهای مدر برطرف میشود.

کرما کالیم کانالهای پتاسیم عضلات صاف

از داروهای گشاینده کانال پتاسیم، می توان در کنترل فشار خون، آسم، آئزین صدری و چند اختلال دیگر بهره گرفت.

راههای هوائی را گشوده و نتیجتاً عضلات مذکور را ریلکس مینماید کمپانی عرضه کننده کروما کالیم آنرا تبدیل مناسبی برای آگونستهای بتا دو (β_2) میداند بخصوص در مواردیکه اثرات قلبی داروهای اخیر، تجویز آنها را محدود نماید. در واقع این داروی ضد آسم یک برونکو دیلاتور فاقد آثار قلبی به شمار می آید. البته دوزهای بالای کروما کالیم راسمیک در میمونهای تحت تجربه موجب بروز ضایعات قلبی شده است که محققین انان تیومر (+) دارو را عامل آن میدانند و همانطور که گفته شد تحقیقات بر روی انان تیومر (-) متمرکز گردیده است.

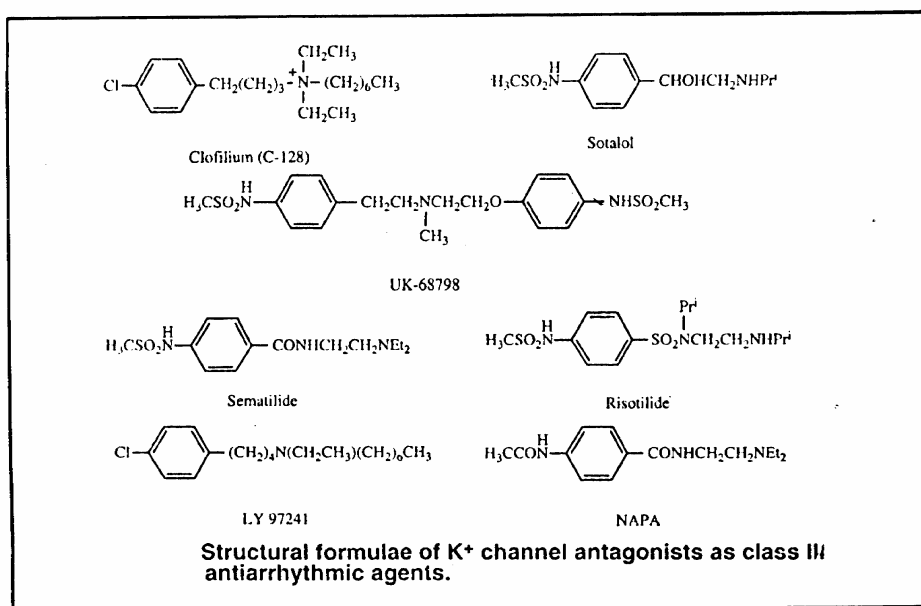
مسدودهای کانال پتاسیم

در ابتدای بحث گفته شد که مشتقات سولفونیل اوره، در شمار مسدودهای انتخابی کانالهای پتاسیم حساس به ATP قرار دارند. کانالهای ذکر شده در سلولهای بتای پانکراس و نیز در قلب نقش مهمی را ایفا می کنند. انسداد این کانالها مانع شل شدن عضلات صاف عروقی

مطرح میباشند که از طریق طولانی کردن زمان رپلاریزاسیون بطنی اثراتشان را اعمال مینمایند گروهی از این قبیل داروها را در شکل (۴) ملاحظه میکنید که شامل sotalol, clofilium و آنالوگهایش یعنی sematilide و Risotilide نیز میشود. پروکائین آمیدیک داروی ضد آریتمی دسته اول است (از طریق انسداد کانال سدیم عمل میکند) اما متابولیت آن یعنی ان - استیل - پروکائین - آمید (NAPA) مسدود کانال پتاسیم میباشد.

و غیر عروقی، بر اثر گشاینده های کانال پتاسیم میشوند.

بررسیهای دقیقتر نشان داده که در واقع نسبت میان ATP درون سلولی به ADP است که تعیین کننده وضعیت گشوده کانال پتاسیم میشود. افزایش سطح ATP درون سلول، کانال را وقفه داده، سلول را دپلاریزه و کانال کلسیم وابسته به ولتاژ را فعال می کند، که با ورود کلسیم تحریک با ترشح کوپل شده، انسولین آزاد میگردد. در واقع کانالهای پتاسیم به گونه ای نقش يك حساسه (سنسور) متابولیک را



شکل (۴)

در شرایط هیپوکسیک و ایسکمیک برای سلولهای تپی از انرژی ایفا مینمایند. از سوی دیگر آنتاگونیستهای کانال پتاسیم بعنوان گروه سوم داروهای ضد آریتمی

کاربردهای بالینی
* پرفشاری خون
ارزیابی بالینی گشاینده های کانال پتاسیم
در مراحل نسبتاً اولیه قرار دارد اما روشن است

که این داروها بطور بالقوه در بیماریهای قلبی -
عروقی و بخصوص فشارخون میتوانند سودمند
باشند. تا کنون هزاران نفر بیمار مبتلا به فشار
خون بوسیله پیناسیدیل و نیکوراندیل کنترل
تجربیات حاصل از بکارگیری
کروما کالیم در کاهش فشار خون کمتر است
اما تا همینجا روشن شده که فاقد عارضه افزایش
وزن است. محتمل است که افزایش جریان

قدیمی ترین کانالی که شناسائی گردید، کانال سدیم بود که با اشغال گیرنده نیکوتینی
مستقر در صفحه محرکه انتهائی گشوده شده و پتانسیل عملی را در رشته عضلانی بوجود
می آورد. آخرین کانالی که بررسی بر روی آن در سالهای اخیر تکمیل شده، کانال پتاسیم
است.

شده اند. البته مثل سایر وازودیلاتورهای محیطی
موجب تاکیکاردی رفلکسی میشوند همراه با
کاهش فشار خون دیاستولی، که مسئله اخیر
جریان خون نواحی خاصی از قلب را تقلیل داده
میتواند منجر به صدمات بافتی بشود، هر چند از
تمام این آثار میتوان با تجویز همزمان
پروپرانولول اجتناب کرد.
با استفاده از فرآورده «پیوسته رهش»
پیناسیدیل که روزانه دو بار مصرف شد (mg
۵۰ - ۱۲/۵) اثر کاهنده فشار خون آن به
خوبی با اثر دو بار در روز نیفدیپین به مقدار
(mg ۴۰-۱۰)، دو بار در روز هیدرالازین
(mg ۱۰۰) و پرازوسین (mg ۱-۱۰) قابل
مقایسه بود. عارضه آن به غیر از تاکیکاردی که
بعد از چند روز مصرف کاهش می یافت، افزایش
وزن بود که در ۳۰ درصد بیماران ملاحظه شد.
عارضه اخیر با تجویز همزمان مدرهای
تiazیدی از بین میرود ضمن آنکه اثر ضد فشار
خونی پیناسیدیل نیز تقویت میگردد.

خون کلیوی و فیلتراسیون گلومرولی که در
افراد با فشار خون عادی یا بالای تحت درمان با
کروما کالیم، علیرغم کم شدن فشار خون
دیاستولی، پیش می آید عامل عدم بروز عارضه
پیش گفته باشد. ضمناً کروما کالیم ممکنست
سبب کاهش توانائی آنژیوتانسین II برای
تحریک ریلیز آلدوسترون از قسمت قشری غده
فوق کلیه بشود که این عمل بوسیله اثر مستقیم
آن بر سلولهای قسمت اخیر بدست می آید. از
اثر ضد فشارخونی دیازوکساید، مدتها قبل
مطلع بودند (۱۹۷۷) هر چند مکانیسم دقیق
این اثر و عارضه بالا برنده قند خون آنرا تا
سالهای اخیر نمیدانستند مینو کسیدیل نیز اثر
کاهنده فشار خون دارد که از طریق متابولیت
آن یعنی سولفات مینو کسیدیل و احتمالاً با اثر
گذاری آن بر کانال پتاسیم صورت میگیرد.

* آثرین صدی
تنها داروی بازکننده کانال پتاسیم که در
این زمینه بررسی شده نیکوراندیل است اساس

بررسی این بود که نیکوراندیل نشان داده بود که عروق کرونر سنگ بیهوش شده را متسع می‌نماید، این تجربه در کلینیک نیز مورد تأیید قرار گرفت. در بیمارانی با آنژین فعالیتی پایدار، این دارو موجب طولانی شدن زمان فعالیت گردید. در آنژین متغیر (Variant)، مصرف ۲۰ میلی گرم از نیکوراندیل سبب رفع حمله آنژینی در ۷۵ درصد موارد شد. محتمل است که مزایای بالینی نیکوراندیل حاصل جمع خواص گشاینده کانال پتاسیم آن و نیز توانایی آن در تحریک گوانیلات سیکلاز در عضله صاف باشد. مورد اخیر به افزایش cGMP در سلول عضله صاف منجر خواهد گردید که خود یکی از دلایل اتساع عضله صاف عروقی به شمار می‌آید.

در یک مطالعه جدیدتر مصرف کروما کالیم در بیماران آنژینی، سودمندی آن را در درمان بیماریهای ایسکمیک قلب نشان داده است.

* اسپاسم عروق مغزی

اصطلاح فوق معنای وسیعی داشته از میگرن تا حمله ایسکمیک گذرا و نیز اسپاسم عروقی متعاقب خونریزی زیر عنكبوتیه را در بر میگیرد. در مدل‌های حیوانی، با تزریق خون شریانی به داخل فضای Cisternal سگ یا گربه، انقباض عروقی (basilar arteries) همراه با دیپلاریزاسیون غشائی و افزایش فعالیت الکتریکی مشاهده شد. پیشنهاد گردید که دیپلاریزاسیون گفته شده ناشی از کاهش هدایت یون پتاسیم از عرض غشاء سلول

بوده است زمینه‌ای که سبب تقویت حساسیت عروق به مواد منقبض کننده عروق موجود در جریان خون میشود. با افزایش هدایت پتاسیم و بازگرداندن دیپلاریزاسیون غشاء بوسیله گشاینده‌های کانال پتاسیم، سودمندی داروهای اخیر در درمان اسپاسم عروق مغزی اثبات گردید.

* بیماری انسداد مزمن شریانی

در این موارد از تمام داروهای متسع کننده عروق میتوان بهره گرفت تا جریان خون عضله اسکلتی گرفتار برقرار شود، هر چند توانائی چنان داروهای برای افزایش جریان خون در نواحی هیپوکسیک مورد تردید است. چرا که خود عروق با افت فشار اکسیژن به حداکثر اتساع خود میرسند، بهر حال گشاینده‌های کانال پتاسیم (کروما کالیم، پیناسیدیل و نیکوراندیل) موجب افزایش جریان خون در بستر عروقی عضلات اسکلتی میشوند. علیرغم کاهش که در فشار خون دیاستولی بازال بوجود می‌آورند. افزایش عبور

• اثر استیل کولین بر روی قلب از طریق یک پروتئین تنظیمی (G - پروتئین) بصورت گشودن کانال پتاسیم ظاهر می‌شود.

اریتروسیت و نیز افزایش فشار اکسیژن حاصل بنظر میرسد که ناشی از اثر گشاینده‌های کانال پتاسیم روی شریانهای بزرگ تغذیه کننده نواحی هیپوکسیک و نیز روی عروق collateral گسترش یافته در حین دوره

هیپو کسی مزمن، باشد.

* ایسکمی میوکاردا

سلولهای اندوتلیال عروق، فاکتور شل کننده حاصل از اندوتلیوم (EDRF)¹ و نیز پروستاگلین [که هر دو در زمره گشاینده های عروقی قدرتمند بوده، بازدارنده چسبیدن پلاکتها به یکدیگر و اگر یکاسیون پلاکتی نیز می باشند] تولید می نمایند. شرایط هیپو کسی و ایسکمی موجب آزاد شدن EDRF (در پاره ای از بسترهای عروق) و پروستاگلندین ها می شوند که نهایتاً جریان خون را افزایش می دهند. با صدمه دیدن اندوتلیوم، مثلاً بعلت آترواسکلروز، تولید EDRF و پروستاگلین از دست می رود که می تواند منجر به انقباض عروق و چسبیدن پلاکتها به یکدیگر شده ایسکمی میوکاردا را بوجود آورند. نوع حاد این عارضه می تواند سبب فیبریلاسیون بطنی شود که ممکنست مهلك باشد.

ایسکمی را بعنوان تولید کننده دپلاریزاسیون مستقل از یون پتاسیم می شناسند و باز شدن کانال کلسیم حساس به ولتاژ و ورود یون کلسیم به درون سلول میوکاردا را مسئول احتمالی بروز آریتمی میدانند. افزایش بموقع جریان پتاسیم به بیرون با هایپرپلاریزه کردن سلول، تحریک پذیری آن و احتمال آریتمی را کاهش میدهد. حاصل بحث آنکه کانالهای پتاسیم حساس به ATP در شرایط آنوکسیک خیلی زود گشوده میگردند تا ضایعه محتمل را تقلیل دهند بعبارت دیگر شاید گشاینده های

1- Endothelivm Derived Relaxant Factor

کانال پتاسیم بتوانند در این مورد نقش مثبتی را ایفا نمایند.

جمع بندی:

تعدیل کننده های کانال پتاسیم نظر محققین بسیاری را متوجه خود نموده اند کار آئی بعضی از گشاینده های کانال پتاسیم در کاهش فشار خون اثبات گردیده اما از این داروها میتوان بعنوان ترکیبات ضد آسم، ضد آثرین صدی و برای تحفیف سندرم مثانه تحریک پذیر (irritable bladder syndrome) استفاده نمود در عین حال از مسددهای کانال پتاسیم می توان بعنوان داروهای جدید ضد آریتمی نام برد و یا آنها را برای محافظت قلب و مغز در برابر صدمات ایسکمیک مورد استفاده قرار داد. جهت تحقیقات جاری، تهیه داروهای تعدیل کننده برای کانالهای پتاسیم اختصاصی است، اینکار اثر دارو را انتخابی کرده عارضه جانبی آنرا تقلیل خواهد داد.

مآخذ:

1. Ahnfelt - Ronne, I. Pinacidil. Preclinical Investigations. Drugs, 36 (Suppl. 7): 4-9, 1988
2. Brown, A.M. A cellular logic for G Protein-coupled Ion Channel Pathways. FASEB J. 5: 2177, 1991
3. Castle, N.A. Haylett, D.G. Jenkinson, D.H. Toxins in the characterization of K⁺ channels. TINS 12(2): 59-65, 1989
4. Edwards, G. & Weston, A. H. Potassium channel openers and vascular smooth muscle relaxation. Pharmac Ther. 48, 237-258, 1990
5. Triggle, D.J. Potassium channels and Potassium channel modulators. Neurotransmissions. 6(3): 1-4. 1990.