دکتر فرشاد روشن‌ضمیر *

علمی

کانالهای پتاسیم وعوامل تأثیرگذار بر آنها

خلاصه :

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

* 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 آستانهٔ تحریك است.

گشاینده‌های کانال پتاسیم دارای کاربردهای بالینی بالقوه‌ای هستند مثلاً در فشار خون، آنژین صدری، بیماریهای ایسکمیك قلب، آسم و بعضی از انواع آلوپسی (برای تحریك رشد موها). در مقابل، عوامل مسدد این کانال خواص فارماکولوژیك دیگری از جمله: اثر ضد آریتمی و تحریك ریلیز انسولین را نشان میدهند.

مقدمه:

پروتئین‌هائی که عهده‌دار نقش کانال یونی هستند، حفراتی پراز آب را درعرض غشاء تشکیل میدهند. این کانالها در غشاء پلاسمائی سلولهای حیوانی و گیاهی تشکیل‌دهندهٔ منافذی کوچك و بسیار انتخابی هستند به‌عبارت دیگر کانالهای اخیر به گونه‌ای اختصاصی به یونهایی «خاص» اجازه عبور می‌دهند از این رو به آنها «کانالهای یونی» نیز گفته می‌شود. تعداد یونهایی که در هر ثانیه از این کانالها می‌توانند بگذرند 10^6 یون است که صدبار بیشتر از

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

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

کانالهای یونی دریچه‌هائی (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 امکان‌پذیر 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 یك پروتئین تنظیمی (تحت عنوان کلی Gp*) این عمل صورت میگیرد [به شکل (۱) توجه بفرمائید]. برای بررسی این امر از تکنیکهای مناسب الکترو فیزیولوژی مثل Patch clamp استفاده میکنند که میتوان به کمك آن میزان یونهای گذرندهٔ از هر کانال یونی را ثبت نمود.

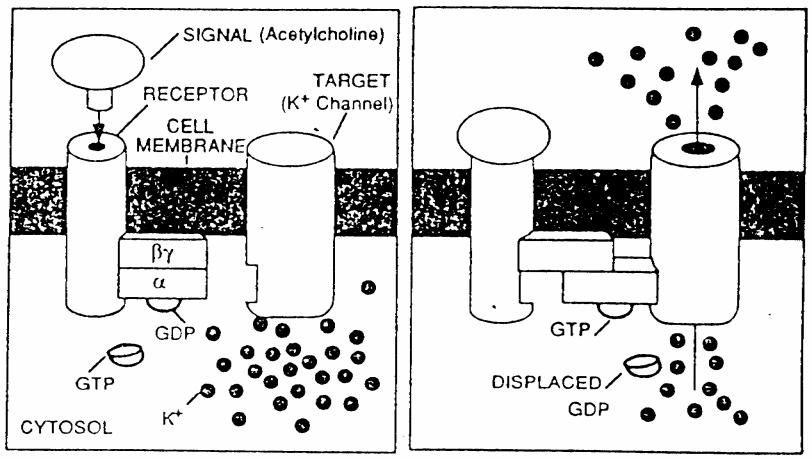
قدیمی‌ترین کانالی که شناسائی گردید و مطالعات وسیعی در مورد آن صورت گرفت کانال سدیم بود که با اشغال گیرندهٔ نیکوتینی مستقر در صفحه محرکهٔ انتهائی گشوده شده و پتانسیل عملی را در رشته عضلانی بوجود

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

میآورد. 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.

به‌شرح زیر می‌باشند:

Apamin ـ این اکتاپپتید که از زهر زنبور به دست می‌آید گروهی خاص از کانال‌های پتاسیم رامسدود میکند.



شکل (۱): با رسیدن سیگنال به گیرندهٔ 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 بخودمی‌چسباند. حاصل این کار تغییر Gp به گونه‌ای است که جزء α به انضمام GTP به کانال یونی وصل می‌شوند و آنرا می‌گشایند. حاصل این کار خروج یون پتاسیم از سلول خواهد بود.

باید توجه داشت که یون پتاسیم یك یون 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 تحریك معنی خواهد داد شناسائی کانالهای پتاسیم و افتراق آنها از یکدیگر بکمك گروهی از سموم امکان‌پذیر شد که از زنبور ـ عقرب و یا مار به‌دست آمده بودند. مهمترین این سموم

Bungarotoxin - β ـ زهر نوع خاصی از مار با اثری شبیه دندروتوکسین.

Charybdotoxin ـ زهر عقرب، که مسدد کانالهائی از پتاسیم است که دارای هدایت یونی بالائی هستند.

Noxiustoxin ـ زهر نوعی دیگر عقرب که با ممانعت از عبور یون پتاسیم موجب ریلیز ترانسمیتر میشود.

Dendrotoxin ـ زهر نوعی مار که مقدمتاً ریلیزاستیل کولین را از صفحه محرکهٔ انتهایی (NMJ) تسهیل‌میکند. امروزه این‌اثررا

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 می‌شوند.

1- Votage - gated channels

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

2- Ion - gated channels

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

الف: با هدایت بالا (BKca)[1]

این کانالها در نورونها، عضلات اسکلتی ـ پانکراس و غدد بزاقی وجود دارند میزان یونی که توسط این نوع کانالها هدایت میگردد بسیار بالاست و میتوان آنها را بوسیلهٔ تترااتیل آمونیوم (TEA)، کینین و کاریبدوتوکسین مسدود نمود.

ب: با هدایت میانه (IKca)[2]

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

ج: با هدایت اندک (SKca)[3]

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 گیرنده‌های غشائی دچار تغییر میگردند یکی از این لیگاندها استیل کولین (Ach) است که با اتصال به گیرنده موسکارینی اثر وقفه‌ای استیل کولین را روی دهلیز قلب به نمایش میگذارد (K_{ACh}). ضمناً در نورونهای مهره‌داران یك 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 ـ آدرنرژیك تحریك 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

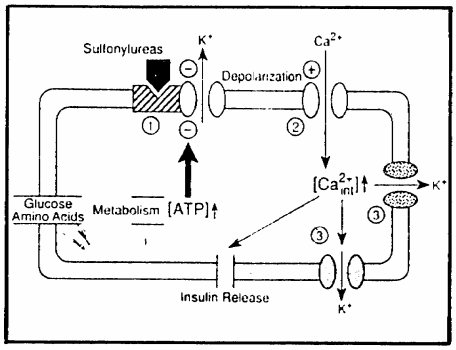
کانالهای گروه اخیر شامل یك دسته‌بندی واقعی نمیگردند و در واقع اینها شارح پاره‌ای از خصوصیات کانالهای پتاسیم هستند که ممکنست با لیگاند یا ولتاژ فعال شوند. مهمترین نوع این کانالها انواع وابسته به ATP آنست. اینها که با افزایش میزان ATP درون سلولی مسدود میگردند در سلولهای عضله قلب و عضلات

1- Big-conductance

2- Intermediate conductance

3- Small conductance

اسکلتی مستقرند. کانالهای مشابهی (K_{ATP}) نیز در سلولهای بتای پانکراس توصیف گردیده‌اند که البته در محل اخیر تراکم کانالهای پتاسیم بالا بوده نشاندهندهٔ آنست که در سطح نرمال گلوکز پلاسما، تعداد کافی از این کانالها گشوده میباشند که این امر عامل تعیین کنندهٔ 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 می‌توان بوسیلهٔ غلظتهای اندك داروهای کاهش‌دهندهٔ قند خون مثل گلی‌بنکلامید جلوگیری نمود (شکل ـ ۲).



شکل (۲)

روشن شدن این امر که گروههای بزرگی از داروها مثل سولفونیل اوره‌ها (داروهای کاهش‌دهنده قند خون) و بعضی از داروهای ضد آریتمی دسته خاصی از کانالهای K^+ را مسدود میسازند به اشتیاق اعمال تعدیلاتی بر 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 دسته‌بندی آنها گردید که در سطور قبلی به آنها اشاره شد (مثلاً آنهائی 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 نموده‌اند.

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

گشاینده‌های صناعی کانال پتاسیم:

دست کم تا کنون ۷ دسته دارو بر مبنای ساختار شیمیائی آنها مشخص گردیده‌اند که معروفترین گروه آنها مشتقات Benzopyrans به شمار می‌آیند. به جدول زیر توجه بفرمائید. استاندار جهانی برای ارزیابی گشاینده‌های کانال پتاسیم «کروما کالیم» است که مخلوطی است راسمیك اما یکی از **اناتیومرهای** مناسب و فعال آن تحت نام ژنریك Lemakalim، توجه بیشتری را به خود جلب نموده است. در سایر گروههای شیمیائی با داروهائی مواجه میشویم که ورود آنها به بازار جهت مصارف کلینیکی بسیار محتمل گردیده است مثل - nicorandil pinacidil و Ro. 34-6930.

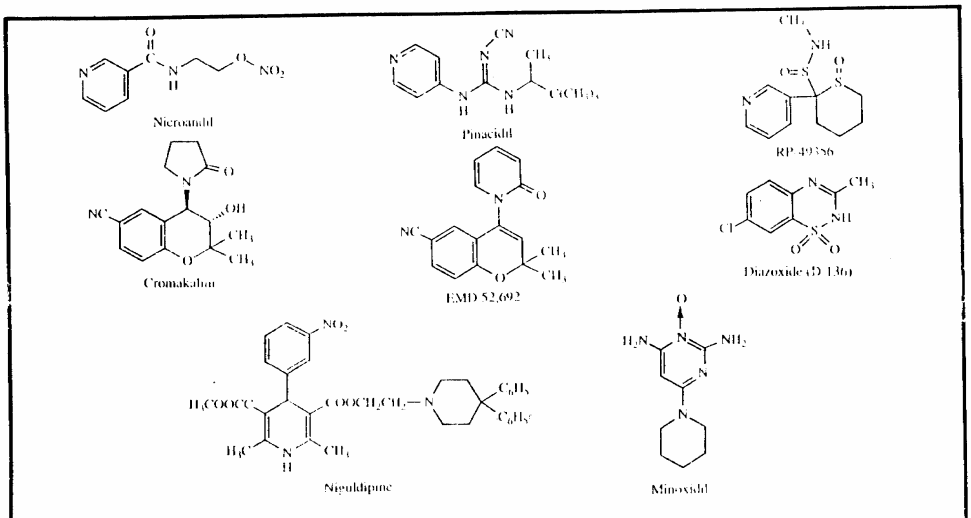
در جدول (۱) به نامهای معروف و قدیمی مثل مینوکسیدیل و دیازوکساید نیز بر می‌خوریم که علیرغم قدمت مصرفشان، در سالهای اخیر آثار آنها بر روی کانالهای پتاسیم روشن شده است.

از برجسته‌ترین خواص عوامل گشاینده کانال پتاسیم میتوان از خاصیت وازودیلاتوری آنها نام برد: نیکوراندیل، پیناسیدیل و کروما کالیم. در این میان گذشته از نیکوراندیل که بعنوان یک وازودیلاتور نیترو و از طریق cGMP عمل میکند بقیه از طریق تسهیل خروج (افلاکس) یون پتاسیم اثرات خود را اعمال مینمایند. بهر حال دسته جدیدی از داروهای پائین آورنده فشارخون در شرف ورود به بازار قرار دارند. دیازوکساید را از سالها پیش در فوریتهای فشار خون مورد استفاده قرار میدادند. با علم به اینکه عارضه این دارو افزایش قند خون است. اینک روشن گردیده که هم

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)



Structural formulae of K^+ channel activators.

شکل (۳)

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) به‌شمار می‌آید که متابولیت فعالش یعنی سولفات مینوکسیدیل از طریق گشودن کانال پتاسیم اثرات کاهندهٔ فشارخون خود را ظاهر مینماید. یکی از مشتقات دی‌هیدروپیریدین یعنی Niguldipin ضمن آنکه سبب کاهش ورود کلسیم به سلول میشود تا حدودی خاصیت گشایندهٔ کانال پتاسیم راهم نشان داده است و به این احتمال میدان داده که میتوان روزی یک داروی پائین‌آورندهٔ فشار خون در اختیار داشت که هم مسدد کانال کلسیم باشد و هم مفتح کانال پتاسیم.

پیناسیدیل همانگونه که در فرمولش (شکل ۳) ملاحظه می‌کنید دارای یک کربن نامتقارن بوده و در نتیجه دارای دو ایزومر نوری است که نوع چپ‌گرد آن بسیار فعال‌تر است هر چند داروئی که مصرف بالینی یافته 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 ـ 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.

کرماکالیم کانالهای پتاسیم عضلات صاف

از داروهای گشاینده کانال پتاسیم، می‌توان در کنترل فشارخون، آسم، آنژین صدری و چند اختلال دیگر بهره گرفت.

راههای هوائی را گشوده و نتیجتاً عضلات مذکور را ریلکس مینماید کمپانی عرضه کننده کروماکالیم آنرا بدیل مناسبی برای آگونیستهای بتا دو (β_2) میداند بخصوص در مواردیکه اثرات قلبی داروهای اخیر، تجویز آنها رامحدود نماید. در واقع این داروی ضد آسم یک برونکو دیلاتور فاقد آثار قلبی به شمار می‌آید. البته دوزهای بالای کرماکالیم 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.

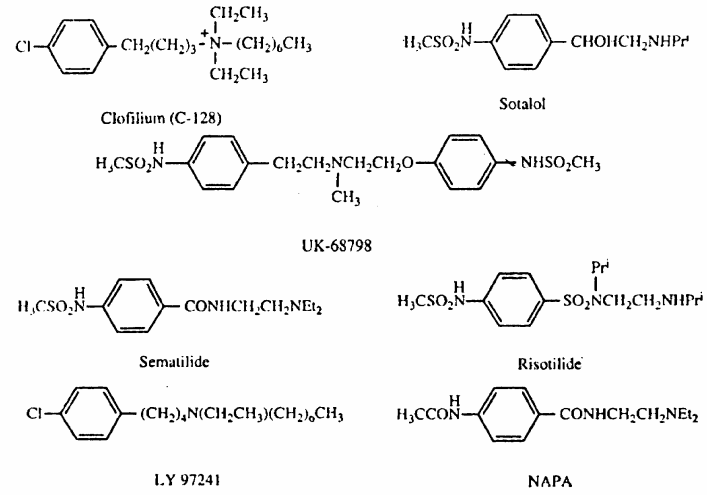
مسددهای کانال پتاسیم

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

و غیر عروقی، بر اثر گشاینده‌های کانال پتاسیم میشوند.

بررسیهای دقیقتر نشان داده که در واقع نسبت میان ATP درون سلولی به ADP است که تعیین کنندهٔ وضعیت گشودهٔ 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 تحریك با ترشح کوپل شده، انسولین آزاد میگردد. در واقع کانالهای پتاسیم به گونه‌ای نقش یك حساسهٔ (سنسور) متابولیك را در شرایط هیپوکسیك و ایسکمیك برای سلولهای تهی از انرژی ایفا مینمایند.

از سوی دیگر آنتاگونیستهای کانال پتاسیم بعنوان گروه سوم داروهای ضد آریتمی 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 آمیدیك داروی ضد آریتمی دسته اول است (از طریق انسداد کانال سدیم عمل میکند) اما متابولیت آن یعنی إن ـ استیل ـ پروکائین ـ آمید (NAPA) مسدد کانال پتاسیم میباشد.



Structural formulae of K+ channel antagonists as class III antiarrhythmic agents.

شکل (۴)

کاربردهای بالینی

*** پرفشاری خون**

ارزیابی بالینی گشاینده‌های کانال پتاسیم در مراحل نسبتاً اولیه قرار دارد اما روشن است

که این داروها بطور بالقوه در بیماریهای قلبی ـ عروقی و بخصوص فشارخون میتوانندسودمند باشند. تا کنون هزاران نفر بیمار مبتلا به فشار خون بوسیله پیناسیدیل و نیکوراندیل کنترول شده‌اند. 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 فرآوردهٔ «پیوسته رهش» پیناسیدیل که روزانه دو بار مصرف شد (mg ۵۰ ـ ۱۲/۵) اثر کاهندهٔ فشار خون آن به خوبی با اثر دو بار در روز نیفدیپین به مقدار (mg ۴۰ ـ ۱۰)، دو بار در روز هیدرالازین (mg ۱۰۰) و پرازوسین (mg ۱۰ ـ ۱) قابل مقایسه بود. عارضه آن به غیر از تاکیکاردی که بعد از چند روز مصرف کاهش می‌یافت، افزایش وزن بود که در ۳۰ درصد بیماران ملاحظه شد. عارضه اخیر با تجویز همزمان مدرهای تیازیدی از بین میرود ضمن آنکه اثر ضد فشار خونی پیناسیدیل نیز تقویت میگردد.

تجربیات حاصل از بکارگیری کروما کالیم در کاهش فشار خون کمتر است اما تا همینجا روشن شده که فاقد عارضهٔ افزایش وزن است. محتمل است که افزایش جریان 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 می‌آید عامل عدم بروز عارضهٔ پیش گفته باشد. ضمناً کروما کالیم ممکنست سبب کاهش توانائی آنژیوتانسین II برای تحریك ریلیز آلدوسترون از قسمت قشری غده فوق کلیه بشود که این عمل بوسیله اثر مستقیم آن بر سلولهای قسمت اخیر بدست می‌آید. 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. مینوکسیدیل نیز اثر کاهنده فشار خون دارد که از طریق متابولیت آن یعنی سولفات مینوکسیدیل و احتمالاً با اثر گذاری آن بر کانال پتاسیم صورت میگیرد.

*** آنژین صدری**

تنها داروی باز کننده کانال پتاسیم که در این زمینه بررسی شده نیکوراندیل است اساس

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

بررسی این بود که نیکوراندیل نشان داده بود که عروق کرونرسگ بیهوش شده را متسع می‌نماید، این تجربه در کلینیك 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 گشایندهٔ کانال پتاسیم آن و نیز توانائی آن در تحریك 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 یك مطالعه جدیدتر مصرف کروما کالیم در بیماران آنژینی، سودمندی آن را در درمان بیماریهای ایسکمیك قلب نشان داده است.

*** اسپاسم عروق مغزی**

اصطلاح فوق معنای وسیعی داشته از میگرن تا حمله ایسکمیك گذرا و نیز اسپاسم عروقی متعاقب خونریزی زیر عنکبوتیه را در بر میگیرد. در مدلهای حیوانی، با تزریق خون شریانی به داخل فضای Cisternal سگ یا گربه، انقباض عروقی basilar (arteries همراه با دپلاریزاسیون غشائی و افزایش فعالیت الکتریکی مشاهده شد. پیشنهاد گردید که دپلاریزاسیون 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 باز گردانیدن دپلاریزاسیون غشاء بوسیلهٔ 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 داروهائی برای افزایش جریان خون در نواحی هیپوکسیك مورد تردید است. چرا که خود عروق با افت فشار اکسیژن به حداکثر اتساع خود میرسند، بهرحال گشاینده‌های کانال پتاسیم (کروما کالیم، پیناسیدیل و نیکوراندیل) موجب افزایش جریان خون در بستر عروقی عضلات اسکلتی میشوند علیرغم کاهشی که در فشار خون دیاستولی بازال بوجود می‌آورند. افزایش عبور اریتروسیت و نیز افزایش فشار اکسیژن حاصل بنظر میرسد که ناشی از اثر گشاینده‌های کانال پتاسیم روی شریانهای بزرگ تغذیه کنندهٔ نواحی هیپوکسیك و نیز روی عروق collateral گسترش یافته در حین دورهٔ

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

هیپوکسی مزمن، باشد.

*** ایسکمی میوکارد**

سلولهیا اندوتلیال عروق، فاکتور شل کنندهٔ حاصل از اندوتلیوم (EDRF)[1] و نیز پروستاسیکلین [که هر دو در زُمرهٔ گشاینده‌های عروقی قدرتمند بوده، بازدارندهٔ چسبیدن پلاکتها به یکدیگر و اگریگاسیون پلاکتی نیز می‌باشند] تولید می‌نمایند. شرایط هیپوکسی و ایسکمی موجب آزاد شدن EDRF (در پاره‌ای از بسترهای عروق) وپروستاگلاندین‌ها می‌شوند که نهایتاً جریان خون را افزایش می‌دهند. با صدمه دیدن اندوتلیوم، مثلاً بعلت آترواسکلروز، تولید EDRF و پروستاسیکلین از دست می‌رود که می‌تواند منجر به انقباض عروق و چسبیدن پلاکتها به یکدیگر شده ایسکمی میوکارد را بوجود آورند. نوع حاد این عارضه می‌تواند سبب فیبریلاسیون بطنی شود که ممکنست مهلك باشد.

ایسکمی را بعنوان تولید کنندهٔ دپلاریزاسیون مستقل از یون پتاسیم می‌شناسند و باز شدن کانال کلسیم حساس به ولتاژ و ورود یون کلسیم به درون سلول میوکارد را مسئول احتمالی بروز آریتمی میدانند. افزایش بموقع جریان پتاسیم به بیرون با هایپرپلاریزه کردن سلول، تحریك‌پذیری آن و احتمال آریتمی را کاهش میدهد. حاصل بحث آنکه کانالهای پتاسیم حساس به ATP در شرایط آنوکسیك خیلی زود گشوده میگردند تا ضایعه محتمل را تقلیل دهند بعبارت دیگر شاید گشاینده‌های کانال پتاسیم بتوانند در این مورد نقش مثبتی راایفا نمایند.

جمع‌بندی:

تعدیل کننده‌های کانال پتاسیم نظر محققین بسیاری رامتوجه خود نموده‌اند کار آئی بعضی از گشاینده‌های کانال پتاسیم در کاهش فشار خون اثبات گردیده اما از این داروها میتوان بعنوان ترکیبات ضد آسم، ضد آنژین صدری و برای تحفیف سندرم مثانه تحریك‌پذیر (irritable bladder syndrome) استفاده نمود در عین حال از مسددهای کانال پتاسیم می‌توان بعنوان داروهای جدید ضد آریتمی نام برد و یا آنها را برای محافظت قلب و مغز در برابر صدمات ایسکمیك 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.

1- Endothelivm Derived Relaxant Factor

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.