

Effect of dihydropyridine Ca²⁺ channel blockers on PTZ-induced clonic seizure threshold in mice

MH Khayat Nouri*

* Assistant professor of pharmacology, School of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Iran

*Abstract

Background: Several studies have shown that the dihydropyridine calcium channel blockers such as nimodipine, nifedipine, and amlodipine have anticonvulsant effect in a range of animal models.

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of nimodipine, nifedipine and amlodipine on PTZ-induced seizure threshold with further comparison of results in mice.

Methods: In 2007, this experimental study was carried out in School of Veterinary Medicine of Tabriz Islamic Azad University. Male NMRI mice were randomly divided into groups of ten members. Mice were intraperitoneally pretreated with vehicle or dihydropyridines (0.5-20 mg/kg) before the determination of intravenously PTZ-induced seizure threshold.

Findings: The PTZ seizure threshold was 33.4±0.42 mg/kg in control group. In animals pretreated with nimodipine, nifedipine and amlodipine, the PTZ seizure threshold dose-dependently increased, compared with vehicle group. Nimodipine and nifedipine were found to have the highest and lowest anticonvulsant effects, respectively.

Conclusion: Our results suggest that the dihydropyridine Ca²⁺ channel blockers induce an anticonvulsant activity probably via an antagonistic effect on voltage-gated Ca²⁺ channels.

Keywords: Dihydropyridine, Calcium Channels, Seizure, Pentylentetrazole, Mice

Corresponding Address: Department of Pharmacology, School of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Iran

Email: khayat_nouri@yahoo.com

Tel: +98 914 300 5855

Received: 2007/06/12

Accepted: 2008/07/20

اثر مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی دی هیدروپیپریدینی بر آستانه تشنج‌های کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول در موش سوری

دکتر میرهادی خیاطنوری*

* استادیار گروه فارماکولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

Email: khayat_nouri@yahoo.com

آدرس مکاتبه: تبریز، جاده باسمنج، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه فارماکولوژی، تلفن ۰۹۱۴۳۰۰۵۸۵۵

تاریخ دریافت: ۸۶/۴/۲۷ تاریخ پذیرش: ۸۷/۴/۳۰

* چکیده

زمینه: برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی دی هیدروپیپریدینی مانند نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین اثرات ضد تشنجی در مدل‌های حیوانی مختلف دارند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین بر آستانه تشنج‌های کلونیک ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) در موش سوری انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۵ در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز انجام شد. موش‌های سوری نر نژاد NMRI به صورت تصادفی به ۳۲ گروه ده‌تایی تقسیم شدند. گروه شاهد حلال دارو و گروه‌های درمان دوزهای ۰/۵ تا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دی هیدروپیپریدین‌ها را به صورت داخل صفاقی قبل از تعیین آستانه تشنج ناشی از پنتیلن تترازول وریدی دریافت کردند. داده‌ها با آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و مقایسه چندگانه توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: آستانه تشنج کلونیک در گروه شاهد برابر با $33/4 \pm 0/42$ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. در حیواناتی که قبلاً نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین تجویز شده بود، آستانه تشنج به صورت وابسته به دوز نسبت به گروه دریافت‌کننده حلال دارو افزایش یافت. بیش‌ترین و کم‌ترین اثر ضد تشنجی به ترتیب مربوط به نیمودیپین و نیفدیپین بود.

نتیجه‌گیری: فعالیت ضد تشنجی مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی دی هیدروپیپریدینی احتمالاً به دلیل اثر آنتاگونیستی بر کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ است.

کلیدواژه‌ها: دی هیدروپیپریدینی، کانال‌های کلسیمی، تشنج‌ها، پنتیلن تترازول، موش‌ها

* مقدمه:

جریان کلسیم از غشای نورون‌ها و کاهش غلظت بیش از حد کلسیم داخل سلول اثر می‌کنند. داروهای اختصاصی که برای درمان صرع اِپسِنس استفاده می‌شوند مثل اتوسوکسیماید و آلفا-متیل-آلفا-فنیل سوکسیماید نوعی از کانال‌های کلسیم با عنوان T-type را در نورون‌های تالاموس مسدود می‌کنند. این کاهش غلظت یون کلسیم از اهداف مهم در توسعه داروهای ضد تشنج و حفاظت عصبی است.^(۱) مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی در بیماری‌های قلبی-عروقی، میگرن، سردردهای ناشی از تغییرات عروقی، بازسازی عصب و فرآیندهای رژنراتیو عصبی اثرات درمانی دارند.^(۱) بنابراین

صرع یکی از بیماری‌های مهم عصبی در انسان است که حدود یک درصد جمعیت را درگیر می‌کند. حمله‌های تشنجی به علت تخلیه الکتریکی در بافت عصبی یا ورود یون‌های کلسیم به داخل سلول‌های عصبی اتفاق می‌افتد.^(۲) در طول تشنج غلظت یون‌های کلسیم داخل سلولی افزایش و برعکس غلظت کلسیم خارج سلولی کاهش می‌یابد. کاهش غلظت داخل سلولی کلسیم در بعضی از مدل‌های حیوانی، اثرات مهار بر روی تشنج داشته است. بعضی از داروهای ضد تشنج مانند فنیوتوئین و کاربامازپین از طریق مهار مستقیم کانال‌های سدیمی و به طور غیرمستقیم با جلوگیری از

تشنج‌های کلونیک ناشی از پنتیلین تترازول (PTZ) وجود ندارد و تحقیق در این مورد امری ضروری به نظر می‌رسد. لذا، این مطالعه جهت تعیین اثر نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین بر آستانه تشنج‌های کلونیک ناشی از (PTZ) انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۵ در دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز انجام شد. موش‌های سوری نر نژاد NMRI با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم از مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی خریداری و در اتاق با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. موش‌ها دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. تمام آزمایش‌ها بین ساعت ۱۰ تا ۱۶ انجام شد. پنتیلین تترازول، نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین از شرکت سیگما-آلدریج خریداری شدند. پنتیلین تترازول در نرمال سالین ۰/۹ درصد و نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین در محلول ۵ درصد توئین ۸۰ حل شدند. موش‌ها به صورت تصادفی در گروه‌های درمانی قرار داده شدند (۳۲ گروه و هر گروه ۱۰ موش). نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین و توئین ۸۰ به صورت صفاقی با حجم ثابت و براساس وزن هر حیوان تجویز شدند. برای حذف اثر حجم تزریق بر آستانه تشنج، تمام داروها و توئین ۸۰، در ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم تنظیم شدند. ابتدا آستانه تشنج در موش‌های دریافت‌کننده نرمال سالین ارزیابی شد و سپس اثر توئین ۸۰ بر آستانه تشنجات ناشی از PTZ با تزریق محلول ۵ درصد ماده فوق، ۳۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه بررسی شد.

موش‌ها در ادامه آزمایش، نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین را با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه قبل از تعیین آستانه تشنج دریافت کردند تا زمان حداکثر فعالیت ضدتشنجی به دست آید. در آزمایش

به نظر می‌رسد کاربرد مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی برای درمان تشنج می‌تواند مفید باشد.

ترکیبات دی‌هیدروپیریدینی همچون نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین جریان یون کلسیم را از طریق کانال‌های کلسیمی نوع L حساس به ولتاژ مهار می‌کنند.^(۴) در مدل‌های زیادی نشان داده شده است که نیمودیپین اثر محافظتی در بافت عصبی دارد.^(۵-۷)

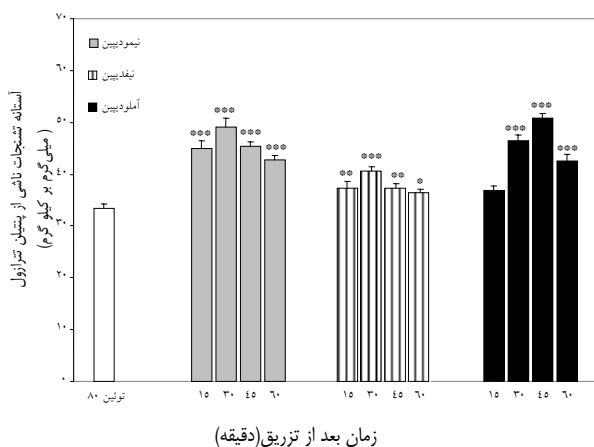
همچنین در بعضی از مدل‌ها نیمودیپین اثرات ضد تشنجی داشته، ولی در همه مدل‌ها این اثرات ثابت نشده است.^(۸-۱۱) علاوه بر نیمودیپین، سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها نیز می‌توانند اثرات ضد تشنجی داشته باشند.^(۱۲،۴) در حیوان‌های دریافت‌کننده BAY K 8644 (آگونیست دی‌هیدروپیریدین) تشنج تونیک-کلونیک عمومیت یابنده اتفاق می‌افتد که علت آن می‌تواند تنظیم افزایشی عبور یون کلسیم از کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ، از طریق گیرنده‌های پیریدینی باشد.^(۳) همچنین نیمودیپین به عنوان آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی توانسته است تشنج ایجاد شده توسط BAY K 8644 را کاهش دهد. در مطالعه‌ای مشابه بر روی موش‌های صحرایی حساس شده (GEPR: genetically epilepsy-prone rats)، نشان داده‌اند که BAY K 8644 با افزایش ورود کلسیم از کانال‌های کلسیمی نوع L، تشنج ناشی از صدا را تشدید کرده است.^(۳) زوپان نشان داده است که نیمودیپین در مقایسه با دی‌هیدروپیریدین‌های دیگر اثرات حفاظتی بیش‌تری در تشنج ناشی از پنی‌سیلین در موش‌های صحرایی دارد.^(۱۳)

بیش‌تر تحقیق‌ها با داروی نیمودیپین انجام شده و در مورد داروهای دیگر جای سؤال وجود دارد. از طرف دیگر بیش‌تر مطالعه‌ها بر روی مدل‌های تشنج پارشیال کمپلکس و تونیک-کلونیک عمومیت یابنده انجام شده‌اند^(۳) و در حد دانش ما هیچ‌گونه تحقیقی در داخل و خارج از کشور مبنی بر اثر این ترکیب‌ها بر روی

۵ میلی گرم بر کیلوگرم نیمودیبین و نیفدیبین با فاصله ۳۰ دقیقه ($p < 0.001$) و با تزریق آملودیبین با فاصله ۴۵ دقیقه ($p < 0.001$) از زمان تزریق PTZ حاصل شد (نمودار شماره ۱).

دوزهای مختلف نیمودیبین، نیفدیبین و آملودیبین (۲۰ و ۱۰ و ۵ و ۲/۵ و ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت وابسته به دوز باعث افزایش آستانه تشنج‌های ناشی از PTZ شد. اثر معنی‌دار نیمودیبین از دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم و اثر داروهای نیفدیبین و آملودیبین از دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم شروع شد. نیمودیبین با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیش‌ترین اثر ضد تشنجی را داشت و آستانه تشنج برابر با $53/93 \pm 0/69$ میلی گرم بر کیلوگرم بود. این اثر در مقایسه با اثر داروی آملودیبین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) غیرمعنی‌دار و در مقایسه با اثر داروی نیفدیبین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) معنی‌دار ($p < 0.001$) بود. کم‌ترین اثر ضد تشنجی را نیفدیبین داشت (نمودار شماره ۲).

نمودار ۱- اثر نیمودیبین، نیفدیبین و آملودیبین با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم بر آستانه تشنج ناشی از PTZ در زمان‌های مختلف در موش‌های سوری



$p < 0.05$ ، * $p < 0.01$ و ** $p < 0.001$ در مقایسه با گروه توتین ۸۰

بعد، دوزهای مختلف نیمودیبین، نیفدیبین و آملودیبین (۲۰ و ۱۰ و ۵ و ۲/۵ و ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) یا توتین ۸۰ را در زمان حداکثر فعالیت ضد تشنجی داروها قبل از تعیین آستانه تشنج ناشی از PTZ دریافت کردند که در مورد نیمودیبین و نیفدیبین این زمان ۳۰ دقیقه و در مورد آملودیبین ۴۵ دقیقه قبل از تعیین آستانه بود.

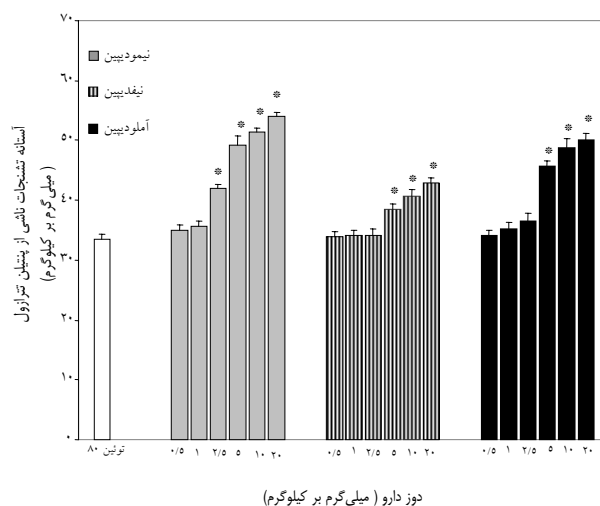
جهت تعیین آستانه تشنج، موش‌ها قبل از انجام آزمایش در داخل مقید کننده قرار داده شدند و محلول PTZ (۵ میلی گرم در میلی لیتر یا ۰/۵ درصد) به وسیله یک لوله پلی اتیلن که از یک سو به سرنگ انسولینی حاوی محلول PTZ و از سوی دیگر به سرسوزن دندان پزشکی شماره ۳۰ متصل بود، با سرعت ثابت ۰/۵ میلی لیتر در دقیقه به داخل یکی از وریدهای کناری دم موش‌ها انفوزیون شد. انفوزیون تا زمان بروز تشنج کلونیک اندام فوقانی و به دنبال آن تشنج کلونیک کامل بدن حیوان ادامه می‌یافت. حداقل دوز PTZ (میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) که جهت ایجاد تشنج کلونیک لازم بود به عنوان شاخص آستانه تشنج‌های کلونیک در نظر گرفته می‌شد.^(۱۶، ۱۵) داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و مقایسه چندگانه توکی تجزیه و تحلیل شدند. مقدار $p < 0.05$ برای تعیین معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

* یافته‌ها:

آستانه تشنج در موش‌های سوری دریافت کننده نرمال سالین صفاقی به عنوان گروه شاهد، $33/4 \pm 0/42$ میلی گرم بر کیلوگرم بود. توتین ۸۰ بر آستانه تشنج ناشی از PTZ اثر قابل توجهی نداشت.

حداکثر افزایش آستانه تشنج با تزریق داخل صفاقی

نمودار ۲- اثر دوزهای مختلف نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین بر آستانه تشنج کلونیک ناشی از PTZ در موش‌های سوری



* $p < 0.001$ در مقایسه با گروه توئین ۸۰

* بحث و نتیجه‌گیری:

در این مطالعه تزریق داخل وریدی PTZ باعث ایجاد تشنج کلونیک در موش شد. مشخص شده است که PTZ فعالیت انفجاری در نورون‌ها را به واسطه تغییر هدایت یونی کانال‌های سدیم و پتاسیم با تغییر در روندهای مرتبط با یون کلسیم داخل سلولی تسهیل می‌کند. لذا، آستانه تحریک نورون‌ها کاهش می‌یابد و باعث دپولاریزاسیون و بروز تشنج می‌شود.^(۱۷)

در این مطالعه، نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین آستانه تشنج کلونیک ناشی از PTZ را به صورت وابسته به دوز افزایش دادند و بیش‌ترین اثر را نیمودیپین و کم‌ترین اثر را نیفدیپین داشت. این یافته با نتایج محققین مختلف که نشان دادند پیش‌درمانی با آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی، فعالیت تشنج‌زایی مواد مختلف را کم می‌کند در توافق است. به طوری که نیمودیپین در پیشگیری از تشنج‌های تونیک ناشی از پنتیلن تترازول، آمینوفیلین و پیلوکارپین اثر حفاظتی داشته است.^(۹و۱۰) البته این اثر ضدتشنجی در همه

آزمون‌ها مشاهده نشده است، برای مثال در تشنج ناشی از کاینیک اسید، تجویز نیمودیپین قبل از این ماده نتوانست تشنج را کاهش دهد.^(۸) مطالعه دیگری نشان داده است که نیمودیپین با مقادیر بالای ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌تواند تشنج تونیک ناشی از مواد شیمیایی مختلف از جمله پنتیلن تترازول را در موش‌های سوری و صحرایی مهار کند.^(۱۸و۱۰) ولی تحقیق‌ها نشان داده‌اند که دوزهای بالای مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی باعث اختلال‌های عمومی و قلبی- عروقی مثل کاهش شدید فشارخون، کاهش حرکت، تسکین، سردرد و گرگرفتگی می‌شود.^(۴و۳)

نیمودیپین در یک مطالعه کنترل نشده، تعداد دفعه‌های تشنج را در بیماران دچار صرع مقاوم به درمان کاهش داد.^(۱۹) اما در مطالعه‌ای دوسوکور کنترل شده، هیچ‌گونه اثر ضدتشنجی توسط نیمودیپین مشاهده نشد.^(۲۰) از مشکلات دیگر تجویز این دارو، تجویز طولانی مدت دارو با فواصل کم (۳ تا ۴ بار در روز به مدت چند هفته) و اثرات جانبی شامل سردرد، گرگرفتگی و کاهش فشارخون است که در انسان بارزتر از مدل‌های حیوانی است. با وجود این تجویز نیمودیپین بعد از ۲۴ و ۷۲ ساعت درصد امواج آلفا و تتا را افزایش و برعکس درصد امواج دلتا را در الکتروانسفالوگرام کاهش داده است.^(۲۰و۴)

مطالعه‌ها نشان داده‌اند که اثرات ضدتشنجی مهارکننده‌های کانال کلسیمی به خصوص نیمودیپین همراه با داروهای ضدتشنج دیگر، افزایش می‌یابد. به طور مثال در موش‌های سوری و صحرایی تجویز همزمان نیمودیپین با داروهای دیگر می‌تواند تشنج تونیک ناشی از پنتیلن تترازول، تشنج ناشی از صدا و شوک الکتریکی را تخفیف دهد.^(۱۱و۱۰) مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی دی هیدروپیریدینی در تشنج تجربی که توسط ایسکمی، بی‌کولین، شوک کورتیکال الکتریکی، نیتروس اکساید و سندرم ترک ناشی از الکل ایجاد می‌شود، اثر ضدتشنجی داشته‌اند.^(۲۱) در مطالعه‌ای

مشابه عمل کنند. همچنین نشان داده‌اند که نیمودیپین علاوه بر مهار کانال‌های کلسیمی ممکن است کانال‌های سدیمی و کانال‌های کلراید و پتاسیم وابسته به کلسیم و گلوتامات را مهار کند^(۳) و دلیل اثر بیش‌تر نیمودیپین احتمالاً از طریق مکانیسم‌های فوق است.

به طور کلی، این مطالعه نشان داد که نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین (آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ از نوع L) باعث افزایش آستانه تشنج‌های کلونیک ناشی از PTZ در موش سوری می‌شوند و احتمالاً مکانیسم اصلی ضدتشنجی مربوط به بلوک کانال‌های کلسیمی و کاهش جریان کلسیم به داخل نورون‌ها است. البته تعمیم این مطلب به انسان جای سؤال دارد و اثر ضدتشنجی آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی دی‌هیدروپیریدینی در انسان به بررسی بیش‌تری نیاز دارد.

*مراجع:

1. Khanna N, Bhalla S, Verma V, Sharma KK. Modulatory effects of nifedipine and nimodipine in experimental convulsions. *Indian J pharmacol* 2000; 32: 347-52
2. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM Jr. Anticonvulsant effects of dihydropyridine Ca (2+) antagonists in electrocortical shock seizures. *Epilepsia*. 1990 Jan-Feb; 31(1): 68-74
3. van Luijtelaa EL, Ates N, Coenen AM. Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia* 1995 Jan; 36(1): 86-92
4. Kulak W, Sobaniec W, Wojtal K, Czuczwar SJ. Calcium modulation in epilepsy. *Pol J Pharmacol* 2004 Jan-Feb; 56(1): 29-41
5. Mikati MA, Holmes GL, Werner S, et al. Effects of nimodipine on the behavioral sequelae of experimental status epilepticus in

دیگر مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی مثل وراپامیل، فلوناریزین و نیفدیپین از تشنج ناشی از پنی‌سیلین جلوگیری کرده و دامنه و نوسان‌های الکتروانسفالوگرام را تغییر داده است.^(۲۱) مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی بر تشنج القا شده با N-متیل-L,D-آسپاراتات (NMDLA) و آگونیست کانال‌های کلسیمی دی‌هیدروپیریدینی BAY K 8644، مؤثر بوده‌اند.^(۲۲،۲۳) مطالعه بر روی موش‌های صحرایی نشان داد که نیمودیپین در مدل حیوانی تشنج اِسنس، تخلیه‌های عصبی ناشی از BAY K 8644 را کاهش داد و باعث کاهش spike-wave در EEG شد.^(۳) همچنین نشان داده‌اند که این داروها در صدمه مغز ناشی از ایسکمی اثرات حفاظتی دارند.^(۲۱)

محققین معتقدند که اثرات حفاظتی آنتاگونیست‌های کانال کلسیمی احتمالاً به دلیل مهار کانال‌های کلسیمی نوع L در طول تشنج است و علت تفاوت اثر ضدتشنجی سه داروی نیمودیپین، نیفدیپین و آملودیپین را شاید بتوان به ظرفیت مهار کردن کانال‌های کلسیمی توسط هریک از داروها ربط داد. این داروها با مهار کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در تشنج، از افزایش کلسیم داخل سلولی جلوگیری می‌کنند. به خوبی مشخص شده است که افزایش یون کلسیم داخل سلولی در بروز برخی از انواع تشنج‌ها نقش دارد.^(۱) همچنین مشخص شده است که کاهش کلسیم خارج سلولی همراه با کاهش جریان کلسیم از غشای نورون‌ها تا چند ثانیه از تخلیه‌های نورونی که باعث ایجاد تشنج می‌شود، جلوگیری می‌کند و آستانه تحریک را افزایش می‌دهد.^(۲۳) از طرف دیگر بعضی از داروهای ضدتشنج مثل فنی‌توئین و کاربامازپین با اثر مستقیم روی کانال‌های سدیمی نورون‌ها عمل می‌کنند و به طور مستقیم یا غیرمستقیم جریان یون‌های کلسیمی را از غشای نورون‌ها مهار می‌کنند.^(۴،۳) بنابراین احتمال دارد که آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی دی‌هیدروپیریدینی نیز با مکانیسم

- prepubescent rats. *Epilepsy Behav* 2004 Apr; 5(2): 168-74
6. Harkany T, Dijkstra IM, Oosterink BJ, et al. Increased amyloid precursor protein expression and serotonergic sprouting following excitotoxic lesion of the rat magnocellular nucleus basalis: neuroprotection by Ca (2+) antagonist nimodipine. *Neuroscience* 2000; 101(1): 101-14
7. Korenkov AI, Pahnke J, Frei K, et al. Treatment with nimodipine or mannitol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia. *Neurosurg Rev* 2000 Sep; 23(3): 145-50
8. Marinho MM, de Bruin VM, de Sousa FC, et al. Inhibitory action of a calcium channel blocker (nimodipine) on seizures and brain damage induced by pilocarpine and lithium-pilocarpine in rats. *Neurosci Lett* 1997 Oct 10; 235(1-2): 13-6
9. Chakrabarti A, Saini HK, Garg SK. Dose-finding study with nimodipine: a selective central nervous system calcium channel blockers on aminophylline induced seizure models in rats. *Brian Res Bull* 1998 Mar 15; 45(5): 495-9
10. Gasior M, Kaminski R, Burdniak T, et al. Influence of nifedipine, nimodipine and flunarizine on the anticonvulsant efficacy of antiepileptics against pentylentetrazol in mice. *J Neural Transm* 1996; 103(7): 819-31
11. Khosla P, Pandhi P. Anticonvulsant effect of nimodipine alone and in combination with diazepam and phenytoin in a mouse model of status epilepticus. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000 Dec; 22(10): 731-6
12. van Luijckelaar EL, Ates N, van der Staay FJ. The effects of chronic treatment with a calcium channel antagonist on two types of generalized epilepsies in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994 Jul; 48(3): 575-9
13. Župan G, Eraković V, Simonić A, et al, J. The influence of nimodipine, nifedipine and amlodipine on the brain free fatty acid level in rats with penicillin-induced seizures. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1999 Jul; 23(5): 951-61
14. Rogowski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanism and clinical efficiency with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990 Sep; 42(3): 223-86
15. Samini M, Shafaroodi H, Allahdini S. The study of lindane effect on pentylentetrazole induced clonizure threshold in mice. *TUMJ*, 2005; 63(7): 529-37 [In Persian]
16. Homayoun H, Sayyah M, Dehpour AR. The additive effect of opioids and nitric oxide in increasing pentylentetrazole-induced seizure threshold in cholestatic mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Jan; 17(1): 96-101
17. Huang RQ, Bell-Horner CL, Dibas MI, et al. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA (A)) receptors: mechanism and site of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Sep; 298(3): 986-95
18. Wurpel JN, Iyer SN. Calcium channel blockers verapamil and nimodipine inhibit kindling in adult and immature rats. *Epilepsia* 1994 Mar-Apr; 35: 443-9
19. de Falco FA, Bartiromo U, Majello L, et al. Calcium antagonist nimodipine in intractable epilepsy. *Epilepsia* 1992 Mar-Apr; 33(2): 343-5
20. Larkin JG, McKee PJ, Blacklaw J, et al. Nimodipine in refractory epilepsy: a placebo-controlled, add-on study. *Epilepsy*

Res 1991 May-Jun; 9(1): 71-7

21. Kriz J, Župan G, Simonić A. Differential effects of dihydropyridine calcium channel blockers in kainic acid-induced experimental seizures in rats. *Epilepsy Res* 2003 Jan; 52(3): 215-25

22. Palmer GC, Stagnitto ML, Ray RK, Knowels MA, Harvey R, Garske GE.

Anticonvulsant properties of calcium channel blockers in mice: N-methyl-D-, L-aspartate-and Bay K 8644-induced convulsions are potently blocked by the dihydropyridines. *Epilepsia* 1993 Mar-Apr; 34(2): 372-80

23. Mc Namara JO. The neurobiological basis of epilepsy. *Trends Neurosci* 1992 Oct; 15(10): 357-9