

مطالعه تاثیر تجویز کاربامازپین بر تغییرات الکتروکاردیوگرام، فشار خون و اکوکاردیوگرام در سگ

رامین کفاشی‌الهی^{۱*}، داریوش مهاجری^۲، میرعلی‌رضا نورآذر^۳، یاسین باقری^۴

- ۱- استادیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
- ۲- استاد گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
- ۳- استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
- ۴- باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: r_elahi@iaut.ac.ir

(دریافت مقاله: ۹۷/۳/۲۹ پذیرش نهایی: ۹۸/۴/۲۹)

چکیده

کاربامازپین به‌عنوان داروی ضد تشنج در درمان تشنجات جزئی ساده و تونیک-کلونیک عمومی و درد عصب سه‌قلو مورد استفاده قرار گرفته و به‌عنوان پیشگیری‌کننده در بیماری مانیک دپرسیو نیز مصرف می‌شود. کاربامازپین با طولانی کردن مدت غیرفعال ماندن پمپ سدیم-پتاسیم سلول‌ها، در مجموع انتقال سیناپسی را کاهش می‌دهد. با توجه به کاربرد بالینی داروی کاربامازپین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات قلبی این دارو در سگ‌ها انجام شد. در این مطالعه تجربی-مداخله‌ای تعداد ۱۴ قلاده سگ ماده بومی بالغ ۲-۱/۵ ساله نژاد مخلوط تهیه و پس از انجام آزمایشات و معاینات بالینی برای تایید صحت و سلامتی عمومی، به دو گروه تیمار و کنترل (هر گروه ۷ قلاده) تقسیم‌بندی شدند. در روز صفر قبل از تجویز دارو اقدام به تهیه الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرام و سنجش فشار خون شد. هر دو گروه در شرایط کاملاً یکسان نگهداری شده و به گروه تیمار به مدت ۷ روز داروی کاربامازپین (با دوز ۸ میلی‌گرم بر وزن بدن) خورانده شد. بعد از اتمام دوره تجویز دارو، مجدداً از سگ‌ها الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرام اخذ و فشارخون آنها اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه مورد واکاوی آماری قرار گرفت. داروی کاربامازپین فشارخون سگ‌های گروه تیمار را به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($p < 0/05$). همچنین کاربامازپین تغییرات معنی‌داری را در الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرام سگ‌ها ایجاد کرد ($p < 0/05$). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که داروی کاربامازپین می‌تواند به‌طور قابل توجهی باعث کاهش فشار خون و تغییرات در الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرام سگ‌ها شود.

کلیدواژه‌ها: کاربامازپین، الکتروکاردیوگرام، اکوکاردیوگرام، فشارخون، سگ.

مقدمه

عمومی تونیک-کلونیک، صرع‌های جزئی ساده و چندگانه، دردهای عصبی (عصب سه قلو) و اختلالات روانی مثل بیماری دوقطبی و شیذوفرنی استفاده می‌شود (Iwamoto *et al.*, 2011). این دارو دارای ترکیب سه حلقه‌ای، خنثی و محلول در چربی است که به آسانی از جفت عبور می‌کند و در مغز در حال تکوین به تعادل می‌رسد. مکانیسم عمل کاربامازپین مسدود کردن کانال‌های سدیم در طی تحریک عصبی شدید و مکرر می‌باشد و در تسکین برخی دردهای نوروپاتی به خوبی پاسخ می‌دهد (Smith and Argoff, 2011). داروی کاربامازپین از طریق دستگاه گوارش جذب شده و پس از هشت ساعت از طریق کبد دفع می‌شود. برای کاهش علائم گوارشی ناشی از مصرف کاربامازپین توصیه می‌شود که این دارو با شیر یا همراه غذا مصرف شود. تغییرات فشار خون و آریتمی‌های قلبی جزو علائم کلینیکی هستند که بر سلامتی یا عدم سلامتی فرد از لحاظ فعالیت مکانیکی و الکتریکی قلب دلالت می‌کنند (Afshar *et al.*, 2010).

در مطالعات انسانی انجام‌گرفته روی داروی کاربامازپین کاربردهای مختلفی برای آن در نظر گرفته شده است (Chadwick and VEMS Group, 1999; Cunha *et al.*, 2009)، ولی به نظر می‌رسد که مطالعه مشخصی در مورد تاثیرات استفاده از این دارو در سگ، انجام نشده است. بنابراین با توجه به اثرات تاییدشده کاربامازپین در انسان، مطالعه حاضر بر اساس استفاده از این دارو در سگ طراحی و اثرات قلبی آن شامل ایجاد تغییرات در الکتروکاردیوگرام، اکوکاردیوگرام و فشارخون مورد مطالعه قرار گرفت.

بیماری صرع از گروه اختلالاتی است که با تغییرات مزمن، عودکننده و ناگهانی عملکرد نورولوژیک و اختلال در فعالیت الکتریکی مغز به وجود می‌آید. تشنج رویداد نهایی اختلال عملکرد مغزی و ناشی از تخلیه غیر طبیعی نورون‌های مغز است که اغلب از یک منطقه شروع شده و به سایر نقاط گسترش می‌یابد و بسته به میزان و چگونگی انتشار آن تظاهرات بالینی متفاوتی بروز می‌کند. عواملی همچون کمبود اکسیژن، کمبود کلسیم، آلكالوز خون، کمبود خواب و بعضی از داروها، تحریکات نورونی را تشدید کرده و باعث ایجاد تشنج می‌گردند. درمان رایج صرع عموماً با مهار تشنج انجام می‌گیرد (Mayer, 2001). هدف از درمان صرع برطرف کردن علت حملات تشنجی، جلوگیری از بروز تشنج و پیشگیری از عوارض جسمی، روانی و اجتماعی آن است. مطالعات قبلی نشان داده است که اساس کنترل حملات تشنجی را درمان دارویی تشکیل می‌دهد (Czapiński and Terczyński, 1996)، ولی از مشکلات اساسی در بیماران مبتلا به صرع این است که باید تقریباً به طور دائم دارو استفاده کنند و سطح خونی داروهای مزبور باید در یک حد مطلوب قرار گیرد تا حملات صرعی کنترل شود و پیشنهاد شده به دلیل عوارض زیاد در صورت امکان، بیمار باید با حداقل دوز موثر و تنها با یک داروی ضد صرع درمان گردد (Mayer, 2001).

کاربامازپین به عنوان یک داروی ضد صرع رایج، مصرف بالایی در میان بیماران دارد و تثبیت غلظت خونی آن برای کنترل صرع و تشنج امری ضروری است. کاربامازپین دارویی است که در درمان صرع‌های

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی - مداخله‌ای از ۱۴ قلاده سگ ماده بومی بالغ نژاد مخلوط خریداری شده در محدوده سنی ۲-۱/۵ ساله استفاده گردید. پس از انجام آزمایشات خونی و معاینات بالینی جهت بررسی سلامت سیستم قلبی و تنفسی، سلامت کامل سگ‌ها مورد تایید قرار گرفت. همچنین قلب همه سگ‌های مذکور، از لحاظ وجود هرگونه مشکل مادرزادی یا اکتسابی از نظر سופل و مورمورهای قابل سمع مورد معاینه قرار گرفت و پس از اخذ نوار قلبی (Edan, Electronics Vital Sign Monitor, Vet Series, USA) و مشاهده طبیعی بودن نوار قلبی به مجموعه گروه آزمایش اضافه شدند. سپس حیوانات انتخاب شده، به‌طور کاملاً تصادفی به دو گروه شاهد و تیمار (در هر گروه ۷ قلاده سگ) تقسیم شده و در محل نگهداری حیوانات خانگی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، در شرایط مناسب نگهداری شدند. تمامی حیوانات گروه شاهد به مدت یک هفته با رژیم غذایی استاندارد تغذیه (Al-Wabel et al., 2002). و درمان ضد انگل (Al-Wabel et al., 2002) نیز صورت گرفت. همچنین شرایط دسترسی آزادانه به غذا و آب، در اختیار آن‌ها قرار گرفت. در مورد سگ‌های گروه تیمار، علاوه بر برنامه مذکور، هر یک از آن‌ها به صورت خوراکی با داروی کاربامازپین (HEXAL, Germany) میزان ۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یک بار در روز به مدت ۷ روز پشت سر هم نیز مورد مواجهه قرار گرفتند (Ramsey, 2014). در ادامه و در روز هفتم دوره مطالعه، الکتروکاردیوگرام در اشتقاق‌های I, II, III, avf, long II و همه سگ‌های

مورد آزمایش در کلینیک دام‌های کوچک دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، اخذ و فشار خون (Edan, Electronics Vital Sign Monitor, Vet Series, USA) نیز طبق پروتکل دستگاه حاضر در مطالعه سنجیده شده و بررسی اکوکاردیوگرافی هم انجام گردید. در ادامه از روی الکتروکاردیوگرام، محور الکتریکی قلب، تعداد ضربان قلب و تغییرات امواج الکتریکی در زمان اوج اثر دارو یعنی ۴ ساعت پس از مصرف دارو در هر گروه بررسی و مابین دو گروه، مورد مقایسه قرار گرفت. لازم به ذکر است که از دیدگاه رفتارشناختی، هر یک از حیوانات مورد آزمایش که از خود رفتار تهاجمی، بی‌قراری، استرس بیش از حد، ترس و لرز شدید نشان می‌دادند از گردونه آزمایش خارج شدند. همچنین قبل از شروع آزمایش، حیوانات حاضر در مطالعه از لحاظ فعالیت‌های تناسلی کنترل شدند که در هیچکدام، فعالیت تناسلی رویت نگردید. تمامی موازین اخلاق پژوهش بر طبق دستورالعمل کار با حیوانات آزمایشگاهی (Schneider, 2011) انجام گردید.

- تحلیل آماری داده‌ها: داده‌های به‌دست آمده به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه و با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (one way ANOVA) مورد تحلیل قرار گرفت. بدین منظور از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ استفاده شد و اختلافات آماری مشاهده شده در سطح $p < 0/05$ و معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده مطابق جداول ۱ و ۲ و اشکال ۱ و ۲ نشان داد که در گروه دریافت کننده کاربامازپین، قطر داخلی بطن چپ در مراحل سیستول و دیاستول و همچنین ضخامت دیواره بطن چپ در مرحله سیستول نسبت به گروه شاهد افزایش پیدا کرد، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$). همچنین در گروه دریافت کننده کاربامازپین ضخامت بطن چپ در مرحله دیاستول نسبت به گروه شاهد افزایش پیدا کرده بود (جدول ۳ و اشکال ۱ و ۲)، اما این تفاوت هم از

نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$). از طرف دیگر در گروه دریافت کننده کاربامازپین، فشار خون افزایش و ضربان قلب نسبت به گروه شاهد کاهش یافت (جدول ۴) که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/05$). همچنین در خصوص یافته‌های الکتروکاردیوگرام در گروه‌های تحت مطالعه، مشخص شد که گروه دریافت کننده داروی کاربامازپین (شکل ۴) دارای اختلال در ریتم طبیعی الکتروکاردیوگرام در مقایسه با گروه شاهد (شکل ۳) بود.

جدول ۱- مقایسه الکتروکاردیوگرام سگ‌های گروه تیمار (دریافت کننده کاربامازپین) و گروه شاهد (میانگین \pm انحراف معیار)

متغیرها	P amplitude (mV)	P duration (s)	P-R interval (s)	QRS _{DU} (s)
گروه شاهد	0/1833 \pm 0/04726	0/06 \pm 0/01732	0/13 \pm 0/02646	0/06 \pm 0/02646
گروه تیمار	0/15 \pm 0/05	0/0733 \pm 0/01528	0/1867 \pm 0/0611	0/09 \pm 0/01
p- value	0/449	0/374	0/214	0/14
متغیرها	R _{AMPLITUDE} (mV)	s-t _{segment} (s)	Q-T _{INTER} (s)	Heart Rate (beats/min)
گروه شاهد	1/15 \pm 0/31225	0/1067 \pm 0/02309	0/2533 \pm 0/01155	81/67 \pm 2/887
گروه تیمار	0/52 \pm 0/07211	0/28 \pm 0/05292	0/4667 \pm 0/08327	56/67 \pm 5/774
p- value	0/027*	0/007#	0/012*	0/003#

*: معنی دار در سطح $p < 0/05$, #: معنی دار در سطح $p < 0/01$

جدول ۲- مقایسه برخی پارامترهای اکوکاردیوگرافی بین سگ‌های گروه تیمار (دریافت کننده کاربامازپین) و گروه شاهد (میانگین \pm انحراف معیار)

متغیرها	قطر داخلی بطن چپ در مرحله سیستول (سانتی متر)	قطر داخلی بطن چپ در مرحله دیاستول (سانتی متر)	ضخامت دیواره بطن چپ در مرحله سیستول (سانتی متر)
گروه شاهد	1/667 \pm 0/20817	2/8333 \pm 0/15275	0/8000 \pm 0/10000
گروه تیمار	2/1233 \pm 0/53538	3/3500 \pm 0/97596	0/8333 \pm 0/05774
p- value	0/241	0/416	0/643

*: معنی دار در سطح $p < 0/05$

جدول ۳- مقایسه برخی پارامترهای اکوکاردیوگرافی بین سگ‌های گروه تیمار (دریافت‌کننده کاربامازپین) و گروه شاهد (میانگین \pm انحراف معیار)

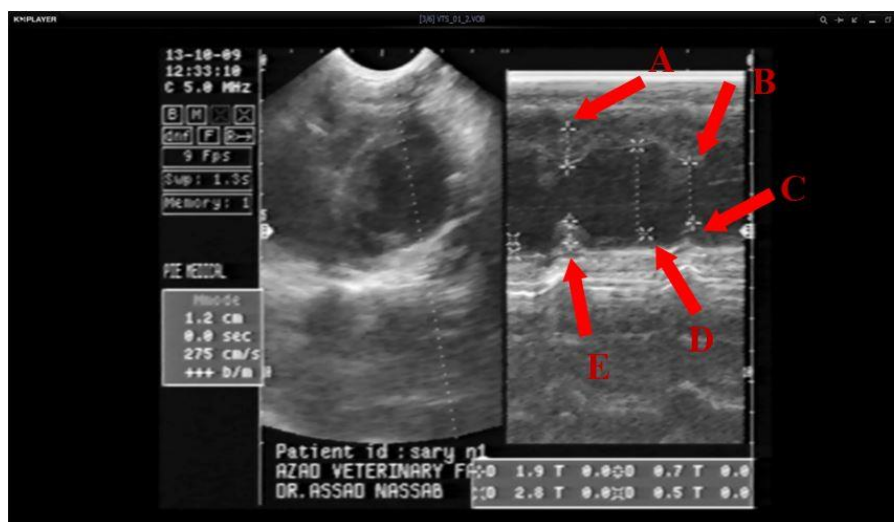
متغیرها	ضخامت دیواره بطن چپ در مرحله دیاستول (سانتی‌متر)	ضخامت دیواره تیغه در مرحله سیستول (سانتی‌متر)	ضخامت دیواره تیغه در مرحله دیاستول (سانتی‌متر)
گروه شاهد	۰/۵۳۳۳ \pm ۰/۰۵۷۷۴	۱/۱۰۰۰ \pm ۰/۱۰۰۰۰	۰/۷۳۳۳ \pm ۰/۱۵۲۷۵
گروه تیمار	۰/۶۳۳۳ \pm ۰/۰۵۷۷۴	۰/۹۳۳۳ \pm ۰/۳۲۱۴۶	۰/۵۸۳۳ \pm ۰/۱۸۹۳۰
p- value	۰/۱۰۱	۰/۴۴۰	۰/۳۴۶

*: معنی‌دار در سطح $p < 0.05$

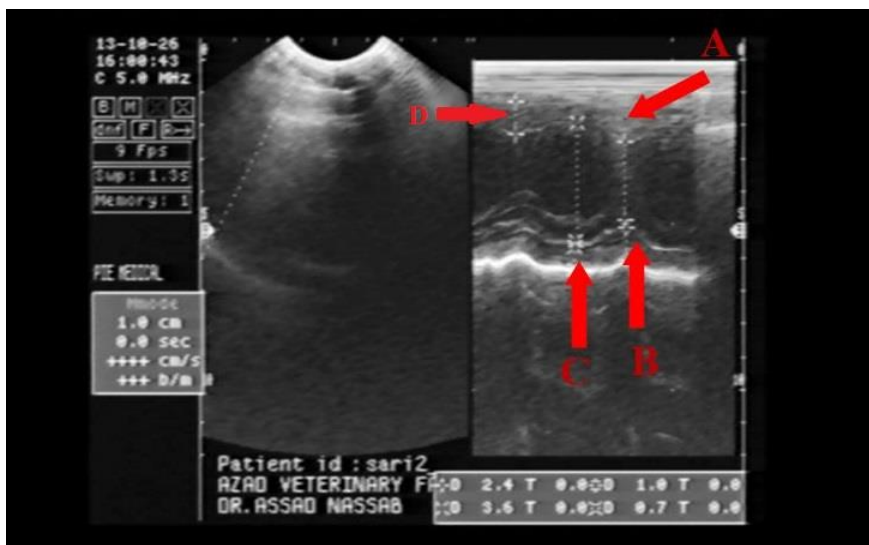
جدول ۴- مقایسه فشار خون و تعداد ضربان قلب سگ‌های گروه تیمار (دریافت‌کننده کاربامازپین) و گروه شاهد (میانگین \pm انحراف معیار)

متغیرها	فشار خون (میلی‌متر جیوه)	تعداد ضربان قلب (ضربان/دقیقه)
گروه شاهد	۱۲/۹۰۰ \pm ۰/۷۵۶۶۴	۸۱/۸۵ \pm ۱/۹۵
گروه تیمار	۱۱/۲۵۰ \pm ۰/۳۷۷۴۹	۵۶/۱۴ \pm ۱/۷۷
p- value	۰/۰۲۸*	۰/۰۰۳*

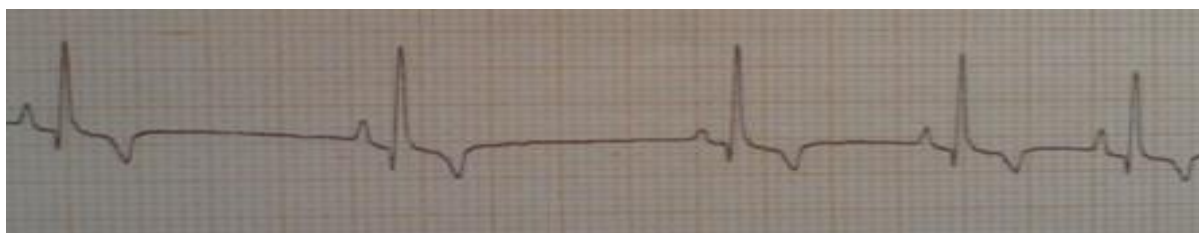
*: معنی‌دار در سطح $p < 0.05$



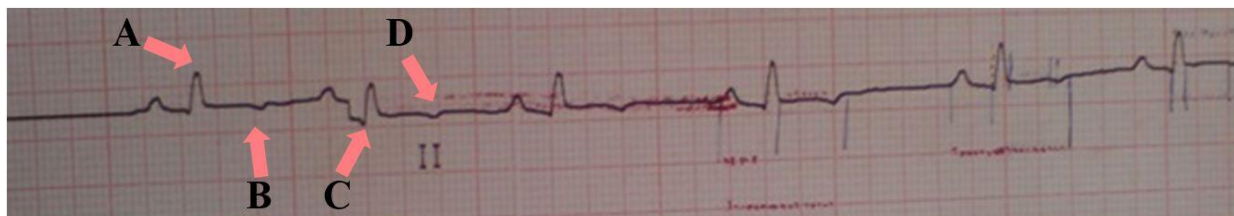
شکل ۱- تصویر اکوکاردیوگرام در گروه شاهد. اندازه طبیعی قطر داخلی بطن چپ در سیستول و دیاستول (B، C و D) و همچنین اندازه طبیعی ضخامت و قطر دیواره بطن چپ در سیستول و دیاستول (A و E) مشاهده می‌شود.



شکل ۲- تصویر اکوکاردیوگرام در گروه دریافت‌کننده کاربامازپین. اندازه قطر داخلی بطن چپ (A، B و C) در سیستول و دیاستول و همچنین ضخامت دیواره بطن چپ در سیستول و دیاستول (D) مشخص می‌باشد.



شکل ۳- تصویر الکتروکاردیوگرام از قلب یکی از سگ‌ها از گروه شاهد. در نوار قلب ثبت‌شده، الکتروکاردیوگرام طبیعی می‌باشد.



شکل ۴- تصویر الکتروکاردیوگرام از قلب یکی از سگ‌ها از گروه دریافت‌کننده داروی کاربامازپین. A و C: کاهش ارتفاع و اختلال در موج QRS در گروه دریافت‌کننده داروی کاربامازپین. B و D: کاهش ارتفاع موج T در گروه دریافت‌کننده داروی کاربامازپین.

بحث و نتیجه‌گیری

عوارض آن در حدود ۱۶ درصد از بیمارانی که این دارو را مصرف می‌کنند، دیده می‌شود. عوارض این دارو وابسته به دوز است و عمدتاً هم در شروع درمان مشاهده می‌شوند (Swaiman et al., 2006). سرگیجه، خواب‌آلودگی، تهوع، استفراغ، ضعف عصبی، عدم تعادل، سردرد و بی‌اشتهایی به‌طور شایع دیده می‌شود. از عوارض مهم آن مشکلات کبدی و هماتولوژیک می‌باشد و لکوپنی پایدار در ۲ درصد بیماران دیده می‌شود (Swaiman et al., 2006).

نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه نشان داد که در گروه دریافت‌کننده کاربامازپین، قطر داخلی بطن چپ در مراحل سیستول و دیاستول و همچنین ضخامت دیواره بطن چپ در مرحله سیستول نسبت به گروه شاهد افزایش پیدا کرد، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. در گروه دریافت‌کننده کاربامازپین، فشار خون افزایش و ضربان قلب نسبت به گروه شاهد کاهش یافت که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/05$). در مطالعه انجام‌گرفته توسط نشاط قراملکی و همکاران در سال ۱۳۸۹ که بر روی تجویز خوراکی کاربامازپین در حیوان گربه صورت گرفته بود، نشان داده شد که داروی کاربامازپین تغییر معنی‌داری بر پارامترهای ضربان قلب، سیر زمان موج P، کمپلکس QRS و فاصله PR ایجاد نکرد (Neshat-Gharamaleky et al., 2010). همچنین در مطالعات کاسارسکیس و همکاران در سال ۱۹۹۲ مشخص گردید که مصرف کاربامازپین می‌تواند باعث بلوک دهلیزی-بطنی و برادی کاردی سینوسی گردد (Kasarskis et al., 1992).

کاربامازپین هم مانند سایر داروها بدون عوارض جانبی نیست، به‌طوری‌که در بیمارانی که از این دارو

با توجه به اهمیت بیماری صرع و عوارض متعدد روانی و جسمی و همچنین برخی آسیب‌های بافتی در این بیماران، داروهای ضد صرع گوناگونی مثل فنوباریتال و فنی‌توئین برای درمان این بیماران مورد استفاده قرار گرفته است، اما هیچ‌کدام از این داروها نمی‌توانند موجب درمان کامل این بیماری شوند. اغلب داروهای ضد صرع از طریق افزایش واسطه‌های شیمیایی مهاری و کاهش واسطه‌های تحریکی عمل می‌کنند. این داروها باعث کاهش میزان تشنج‌های مکرر می‌شوند، ولی تأثیر اساسی در جلوگیری از بروز آسیب‌های بافتی ناشی از تخلیه‌های الکتریکی مکرر ندارند (Readnower et al., 2011). بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثرات تجویز کاربامازپین بر تغییرات الکتروکاردیوگرام، فشار خون و اکوکاردیوگرام در سگ بود.

بیماری صرع یا اپی‌لپسی به آن دسته از بیماری‌هایی اطلاق می‌شود که تشنجات تکرارشونده دارند و خود به دو دسته علامتی و ایدیوپاتیک تقسیم می‌شوند. در گذشته بیشتر از داروی فنوباریتال برای درمان بیماران مبتلا به صرع استفاده می‌شد. به‌دنبال آن داروهای دیگر از جمله فنی‌توئین، پریمیدون، بنزودیازپین‌ها و کاربامازپین در درمان صرع مورد استفاده قرار گرفت (Engel, 1997). در تشنج ساده و جزئی، کاربامازپین درمان انتخابی و خط اول درمان است (Chadwick and VEMS Group, 1999).

کاربامازپین در درمان تشنج جزئی و عمومی ایدیوپاتیک یا علامتی موثر است ولی در موارد صرع اپی‌لپسی و میوکلونیک ممنوعیت مصرف دارد و

درمانی با تغییرات الکتروکاردیوگرام و فشار خون مورد بررسی قرار گرفته و تفاوت آماری معنی‌داری بین موارد مذکور مشاهده نشده است (Trojnar *et al.*, 2002)، که از نظر تغییرات الکتروکاردیوگرام و فشارخون که در مطالعه حاضر معنی‌دار گردیده است، هم‌راستا نیست. با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که داروی کاربامازپین می‌تواند اثرات کاهندگی بر فشار خون و ضربان قلب سگ‌ها داشته باشد و باعث بروز تغییرات بارزی در الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرام این مدل حیوانی گردد. با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد تجویز خوراکی کاربامازپین به دلیل داشتن اثرات آریتمی‌زایی در سگ‌ها انتخاب مناسبی برای کنترل تشنج و تعدیل وضعیت خلق و خوی حیوان نباشد، ولی تایید این نکته نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد. پیشنهاد می‌گردد که در مطالعات آینده از پارامترهای دیگری همچون ارزیابی‌های هیستوپاتولوژی عضله قلب به منظور بررسی کانون‌های میوکاردیت و غیره استفاده گردد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز در انجام این مطالعه، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

استفاده می‌کنند عوارض قلبی متعددی گزارش شده است (Durelli *et al.*, 1989; Ferrari *et al.*, 2003; Fent *et al.*, 2006). در مطالعه حاضر وضعیت الکتروکاردیوگرام، اکوکاردیوگرام و فشارخون سگ‌های مورد آزمایش پس از تجویز کاربامازپین مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که اثرات کاهندگی فشار خون و تغییرات بارز الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرام مشهود می‌باشد. در این ارتباط گزارش شده است که مهم‌ترین عارضه جانبی این دارو اثرات قلبی آن از جمله ایجاد QT طولانی در نوار قلب می‌باشد و به علت القاء پدیده torsades des pointes مصرف انسانی و حیوانی محدودی دارد (Al-Wabel *et al.*, 2002). همچنین در مطالعات انجام شده بر روی دوزهای بالای این دارو پهن‌شدگی کمپلکس QRS و بلوک قلبی تیپ یک ناشی از بلوک‌شدگی سریع کانال‌های سدیمی مشاهده شده است (Ferrari *et al.*, 2003; Fent *et al.*, 2006). همچنین در یک مطالعه گذشته‌نگر ارتباط معنی‌داری بین دوزهای درمانی کاربامازپین و اختلالات الکتروکاردیوگرافی مشاهده نشده است، مگر مواردی از افت ناگهانی فشارخون (Apfelbaum *et al.*, 2003)، که از نظر تغییرات فشار خون یافته‌های تحقیق حاضر با نتایج مطالعه فوق هم‌خوانی دارد. در مطالعه سیزوسکی و همکاران که در سال ۲۰۰۷ صورت پذیرفت، هیچ ارتباط معنی‌داری بین غلظت سرمی کاربامازپین با متغیرهای الکتروکاردیوگرام یافت نشد (Ciszowski *et al.*, 2007). در مطالعه‌ای هم که توسط تروجنار و همکاران در سال ۲۰۰۲ روی انسان انجام شده، ارتباط میان غلظت خونی کاربامازپین در مصرف دوزهای

منابع

- Afshar, M., Moallem, S., Baharara, J. and Takjoo, T. (2010). The protective role of folic acid on teratogenic effect of Carbamazepine in Balb/c mice. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 12(3): 1-9. [In Persian]
- Al-Wabel, N.A., Strauch, S.M., Keene, B.W., Nakayama, T. and Hamlin, R.L. (2002). Electrocardiographic and hemodynamic effects of cisapride alone and combined with erythromycin in anesthetized dogs. *Cardiovascular Toxicology*, 2(3): 195-207.
- Apfelbaum, J.L., Chen, C., Mehta, S.S. and Gan, T.J. (2003). Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia and Analgesia*, 97(2): 534-540.
- Chadwick, D. and Vigabatrin European Monotherapy Study Group (VEMS Group). (1999). Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. *The Lancet*, 345(9172): 13-19.
- Cunha, A.O.S., Mortari, M.R., Liberato, J.L. and Dos Santos, W.F. (2009). Neuroprotective effects of diazepam, carbamazepine, phenytoin and ketamine after pilocarpine-induced status epilepticus. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 104(6): 470-477.
- Ciszowski, K., Szpak, D. and Jenner, B. (2007). The influence of carbamazepine plasma level on blood pressure and some ECG parameters in patients with acute intoxication. *Przegląd Lekarski*, 64(4-5): 248-251.
- Czapiński, P. and Terczyński, A. (1996). Open randomized comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 30(3): 419-426.
- Durelli, L., Massazza, U. and Cavallo, R. (1989). Carbamazepine toxicity and poisoning. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*, 4(2): 95-107.
- Engel, J., Pedley, T.A. and Aicardi, J. (1998). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp: 50-62.
- Fent, K., Weston, A.A. and Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76(2): 122-159.
- Ferrari, B.T., Paxeus, N., Giudice, R.L., Pollio, A. and Garric, J. (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 55(3): 359-370.
- Iwamoto, T., Takasugi, Y., Higashino, H., Ito, H., Koga, Y. and Nakao, S. (2011). Antinociceptive action of carbamazepine on thermal hypersensitive pain at spinal level in a rat model of adjuvant-induced chronic inflammation. *Journal of Anesthesia*, 25(1): 86-87.
- Kasarskis, E.J., Kuo, C.S., Berger, R. and Nelson, K.R. (1992). Carbamazepine induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Archives of Internal Medicine*, 152(1): 186-191.
- Mayer, R.J. (2001). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed., USA: New York, McGraw-Hill, pp: 581-588.
- Neshat-Gharamaleky, M., Khayat-Nouri, M.H. and Pourshaban, M. (2010). Study of the effect of Carbamazepin orally administration on electrocardiogram changes (lead II) in cats. *Journal of Clinical Research of Large Livestock*, 4(12): 75-79. [In Persian]
- Ramsey, I. (2014) *BSAVA small animal formulary*. 9th ed., Glasgow, British Small Animal Veterinary Association, pp: 49-51.
- Readnower, R.D., Davis, L.M. and Sullivan, P.G. (2011). *Novel Neuroprotective Strategies and Targets of Intervention in Epilepsy, Epilepsy in Children-Clinical and Social Aspects*. 15th ed., Croatia: Intech Open, pp: 80-90.
- Schneider, B.J. (2001). A study in animal ethics in New Brunswick. *Canadian Veterinary Journal*, 42(7): 540-547.

-
- Smith, H.S. and Argoff, C.E. (2011) Pharmacological treatment of diabetic neuropathic pain. *Drugs*, 71(5): 557-589.
 - Swaiman, K.F., Ashwal, S. and Ferriero, D.M. (2006). *Pediatric Neurology: Principles and Practice*. 4th ed., Elsevier Health Sciences, pp: 885-895.
 - Trojnar, M.K., Malek, R., Chroscinska, M., Nowak, S.A., Blaszczyk, B., Czuczwar, S.A.J., *et al.* (2002). Neuroprotective effects of antiepileptic drugs. *Polish Journal of Pharmacology*, 54(6): 557-566.

Study on Carbamazepine induced electrocardiographic, blood pressure and echocardiographic changes in the dog

Kaffash Elahi, R.^{1*}, Mohajeri, D.², Nourazar, M.A.³, Bagheri, Y.⁴

1- Assistant Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

2- Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

3- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

4- Young Researchers and Elite Club, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

*Corresponding author's email: r_elahi@iaut.ac.ir

(Received: 2018/6/19 Accepted: 2019/7/20)

Abstract

Carbamazepine is used as an anticonvulsant drug in the treatment of simple slight convulsion and generalized tonic-clonic, trigeminal neuralgia, and also as preventive agent in manic depressive. Carbamazepine reduces synaptic transmission by prolonging the inactivity of cellular sodium-potassium pump. Considering the clinical use of carbamazepine, the current study aimed to evaluate its cardiac effects in dogs. In this experimental-interventional study, fourteen native 1.5-2 years old female mixed breed dogs were procured and after laboratory testing and physical examination to ensure their general health status, they were divided into treatment and control groups (7 dogs in each group). On day zero, before drug administration, the electrocardiogram, echocardiogram and blood pressure was recorded. Both groups were maintained in the same conditions and carbamazepine was given orally to the treatment group for 7 days (with a dose of 8 mg/kg). After completing the administration period, the electrocardiogram, echocardiogram and blood pressure was obtained once again and the data were analyzed by one-way ANOVA. Blood pressure was significantly reduced in the treatment group ($p<0.05$). Significant changes were also induced by carbamazepine in the dogs' electrocardiogram and echocardiogram ($p<0.05$). According to the results of the current study, it was found that carbamazepine could decrease blood pressure and induce notable alterations in the electrocardiogram and echocardiogram of dogs.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Carbamazepin, Electrocardiogram, Echocardiogram, Blood pressure, Dog.