

DOI: 10.30495/JVCP.2021.1922087.1296

"مقاله پژوهشی"

## تأثیر تجویز هم‌زمان سیلدنافیل سیترات با دکسترومتورفان و کلرفنیرامین بر شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در موش صحرائی

رسول صادقی<sup>۱</sup>، بهرام عمواغلی تبریزی<sup>۲\*</sup>، مجید فرتاش‌وند<sup>۳</sup>

۱. دانش‌آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۲. دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۳. استادیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات: b\_tabrizi@iaut.ac.ir

(دریافت مقاله: ۹۹/۱۱/۱۱ پذیرش نهایی: ۱۴۰۰/۱/۱۷)

### چکیده

سیلدنافیل سیترات یک مهارکننده آنزیم فسفودی‌استراز ۵، دکسترومتورفان یک ضدسرفه با اثرات اپیوئیدی ضعیف و کلرفنیرامین آنتی‌هیستامین نسل یک می‌باشد. متابولیسم اصلی هر سه دارو از طریق سیتوکروم P450 کبدی صورت می‌پذیرد. با توجه به این‌که عوارض قلبی-عروقی مرتبط با هر سه دارو گزارش شده‌است، هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی سطح سرمی آنزیم‌های شاخص آسیب قلبی و تروپونین I متعاقب تجویز هم‌زمان سیلدنافیل با دکسترومتورفان و کلرفنیرامین بود. تعداد ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار در ۸ گروه مورد مطالعه قرار گرفتند که یک گروه شاهد و بقیه گروه‌های تیمار که داروهای سیلدنافیل سیترات (۱۰۰ mg/kg)، دکسترومتورفان (۲۰ mg/kg)، کلرفنیرامین (۲۰ mg/kg)، دکسترومتورفان+کلرفنیرامین، سیلدنافیل+دکسترومتورفان، سیلدنافیل+کلرفنیرامین، سیلدنافیل+دکسترومتورفان+کلرفنیرامین را به مدت ۳۰ روز و به روش گاوآژ، خوراکی دریافت کردند. یافته‌ها نشان داد که تجویز سیلدنافیل به موش‌های صحرائی، موجب تغییرات آماری معنی‌دار شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در مقایسه با گروه شاهد نشد ( $p > 0.05$ )، بلکه مقدار CK-MB (creatine phosphokinase MB) نیز نسبت به گروه شاهد کاهش نشان داد. از سویی دیگر، تجویز کلرفنیرامین سبب افزایش معنی‌دار LDH (lactate dehydrogenase) ( $p < 0.01$ ) و CK-MB ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه شاهد شد و نیز تجویز دکسترومتورفان، افزایش فعالیت آنزیم‌های مورد مطالعه را موجب گردید که AST (افزایش aspartate aminotransferase) ( $p < 0.05$ ) و CK-MB ( $p < 0.001$ ) معنی‌دار بود. همچنین تجویز هم‌زمان سیلدنافیل با دکسترومتورفان و سیلدنافیل با کلرفنیرامین و یا هر سه باهم، باعث افزایش سطح فعالیت هر سه آنزیم شاخص آسیب قلبی شد.

کلیدواژه‌ها: سیلدنافیل سیترات، دکسترومتورفان، کلرفنیرامین، تروپونین I قلبی، آسیب قلبی، موش صحرائی.

## مقدمه

کشف کرده‌اند که عبارتند از درمان هیپرتانسیون ریوی در بالغین و کودکان ( Kane and Klings, 2006; Leibovitch *et al.*, 2007; Noori *et al.*, 2007; Dhariwal and Bavdekar, 2015)، درمان هیپرتانسیون ریوی در بره‌ها ( Weimann *et al.*, 2000; Ichinose *et al.*, 2001)، متعاقب جراحی‌های چشم یا نمونه‌برداری از زلالیه (Gerometta *et al.*, 2012)، بهبود میزان رخداد (Exercise-induced Pulmonary Hemorrhage) EIPH در اسبان مسابقه‌ای ( Colahan *et al.*, 2010) و تسریع روند بهبود زخم ( Jamshidzadeh and Azarpira, 2011). با این حال، در ۲ درصد افرادی که سابقه مصرف سیلدنافیل داشته‌اند، عوارض جانبی قلبی - عروقی همچون آنژین صدری، بلوک گره دهلیزی - بطنی، سنکوب، تاکی کاردی و تپش قلب، کاهش فشارخون، ایسکمی میوکارد، ترومبوز مغزی، ایست قلبی، نارسایی قلبی، نوار قلبی غیرطبیعی گزارش شده است. هرچند وجود ارتباط سببی با مصرف سیلدنافیل قطعی نیست (Zarini *et al.*, 2014).

کلرفنیرامین، یک آنتاگونیست گیرنده  $H_1$  نسل اول است که اثر هیستامین را در بدن کاهش می‌دهد و از جمله پرمصرف‌ترین داروهای مورد استفاده در دنیا به شمار می‌رود (Di Stolfo *et al.*, 2019). همچنین سبب تعدیل بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها می‌شود (Hasanein, 2009). کلرفنیرامین به آرامی از دستگاه گوارش جذب می‌شود و حدود ۶-۲/۵ ساعت بعد از تجویز خوراکی به اوج غلظت می‌رسد. همچنین به‌طور گسترده در بدن توزیع شده و وارد مغز می‌شود (Yu *et al.*, 2021). شواهدی هم از بروز عوارض قلبی برخی از آنتی‌هیستامین‌ها، هم‌چون کلرفنیرامین وجود دارد (Ösken *et al.*, 2016; Di Stolfo *et al.*, 2019).

عملکرد جنسی یکی از جنبه‌های مهم کیفیت زندگی است. اختلال عملکرد جنسی، کیفیت زندگی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی را تحت تأثیر قرار داده و آن را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش میل جنسی، کاهش دفعات مقاربت و نارضایتی از عملکرد جنسی می‌شود. نارسایی قلبی خود ریسک فاکتوری برای اختلال در نعوظ شناخته شده است (Zarini *et al.*, 2014). سیلدنافیل سیترات یکی از داروهای خوراکی تأیید شده به‌عنوان اولین خط درمان اختلال نعوظ در مردان است. داروی مذکور برای اولین بار به‌منظور درمان آنژین صدری (بیماری قلبی) مورد استفاده قرار گرفته و از ۲۷ مارس ۱۹۹۸ به‌عنوان اولین داروی درمان ناتوانی جنسی در آمریکا استفاده شده است (Jackson *et al.*, 2005). سیلدنافیل به گروه ترکیبات مهارکننده‌های آنزیم فسفودی‌استراز تیپ ۵ تعلق دارد. به‌طور کلی PDE5 در جسم غاری، ترومبوسیت‌ها و سلول‌های عضلات صاف عروق وجود دارد. سیلدنافیل با مهار انتخابی کاتابولیسم گوانوزین منوفسفات (cGMP) در سلول‌های عضلانی صاف جسم غاری، می‌تواند نعوظ طبیعی را در پاسخ به تحریکات جنسی بازگرداند (Huang and Lie, 2013). سیلدنافیل بعد از مصرف خوراکی سریعاً جذب شده و در عرض یک ساعت بعد از مصرف به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد. نیمه‌عمر متوسط آن هم ۳ تا ۵ ساعت است (Dhariwal and Bavdekar, 2015). این دارو در کبد و توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 دمتیله شده و به متابولیت فعال با خواص مشابه داروی اولیه تبدیل می‌شود (Huang and Lie, 2013). محققین کاربردهای بالقوه درمانی دیگری را نیز برای سیلدنافیل

می‌کند. عوارض دیگری هم‌چون تاکی‌کاردی، فشارخون بالا، آتاکسی، نیستاگموس، تشنج و ... ممکن است رخ دهد (Chyka *et al.*, 2007). هم‌چنین در صورت مصرف بیش از حد، منجر به طولانی شدن QT می‌شود (Kaplan *et al.*, 2011).

لذا با توجه به موارد ذکر شده، هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی تأثیر مصرف درازمدت سیلدنافیل، دکسترومتورفان و کلرفنیرامین بر روی سیستم قلبی-عروقی موش صحرائی سالم از طریق اندازه‌گیری مقادیر تروپونین I قلبی (cTnI) سرم و نیز فعالیت آنزیم‌های سرمی مربوط به آسیب قلبی همچون کراتین‌کیناز قلبی-مغزی (CK-MB)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و آسپارات آمینوترانسفراز (AST) بود.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربه‌ای-مداخله‌ای، تعداد ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با وزن  $20 \pm 250$  گرم انتخاب و به صورت تصادفی در هشت گروه پنج‌تایی شامل یک گروه شاهد و هفت گروه تیمار، شامل گروه‌های دریافت‌کننده سیلدنافیل، دکسترومتورفان، کلرفنیرامین، سیلدنافیل+دکسترومتورفان، کلرفنیرامین، سیلدنافیل+کلرفنیرامین، دکسترومتورفان+کلرفنیرامین و سیلدنافیل+دکسترومتورفان+کلرفنیرامین تقسیم شده و به مدت ۳۰ روز نگهداری شدند.

موش‌های مورد آزمایش در شرایط یکسان و در دمای  $22 \pm 22$  درجه سلسیوس و به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری می‌شدند و کلیه موازین و منشور

دکسترومتورفان (DXM)، ایزومر راست‌گرد لوورفانول (آنالوگ کدئین) که به طور ضعیف به گیرنده‌های اپیوئیدی متصل شده (Krantz *et al.*, 2021) و به طور گسترده برای درمان سرفه‌های خشک مربوط به عفونت دستگاه تنفسی فوقانی استفاده می‌شود (Yang *et al.*, 2012). این دارو توسط سازمان غذا و دارو برای فروش بدون نسخه در سال ۱۹۵۸ تأیید شده است (Kaplan *et al.*, 2011). فارکودینامیک آن شامل آنتاگونیسم غیررقابتی گیرنده ان-متیل دی‌آسپاراتات (NMDA)، آنتاگونیسم گیرنده‌های نیکوتینی و استیل کولین، مسدود کننده حامل سروتونین و مهارکننده NAPDH اکسیداز است (Chyka *et al.*, 2007). اثرات ضد سرفه دارو با تضعیف مرکز سرفه موجود در بصل النخاع اعمال می‌شود. دکسترومتورفان به سرعت توسط دستگاه گوارش جذب شده و در کمتر از ۳۰ دقیقه بعد از مصرف خوراکی می‌تواند به طور کامل وارد جریان خون شده و به راحتی از سد خونی-مغزی عبور کند. در کبد و توسط p450 (CYP3A4 و CYP2D6) متابولیزه شده و در ادرار به شکل دست‌نخورده و متابولیت‌های دمتیله دفع می‌شود (Silva and Dinis, 2020). دکسترومتورفان در بسیاری از داروهای ضد سرفه و سرماخوردگی یافت می‌شود. بیش از ۱۴۰ محصول وجود دارد که حاوی DXM همراه با سایر عوامل از جمله: استامینوفن، آنتی‌هیستامین‌ها، ضد احتقان‌ها، بی‌حس‌کننده‌های موضعی، گایافنزین، پرومتازین و اتانول می‌باشد (Chyka *et al.*, 2007; Kaplan *et al.*, 2011). گاهی اوقات این دارو توسط نوجوانان یا معتادان، مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد. در صورت مصرف بیش از حد، به عنوان یک توهم‌زا عمل

## یافته‌ها

موش‌های صحرایی تحت مطالعه در طول تحقیق از سلامت کامل برخوردار بودند و هیچ نوع تغییر مشهود در رفتار ظاهری و یا میزان مصرف آب و غذای حیوانات به وجود نیامد.

یافته‌های حاصله از اندازه‌گیری سطح فعالیت سرمی آنزیم‌های AST، LDH و CK-MB در جدول ۱ ارائه شده‌است. همان‌گونه که مشهود است، تجویز همزمان کلرفنیرامین و دکسترومتورفان، بیشترین سطح فعالیت سرمی AST را باعث شد که نسبت به بقیه گروه‌ها تفاوت معنی‌دار بود ( $p < 0/001$ ). کلرفنیرامین هم به تنهایی ( $p < 0/01$ ) و هم به صورت توأم با سیلدنافیل ( $p < 0/001$ ) بیشترین تغییرات معنی‌دار را در فعالیت سرمی LDH ایجاد کرد. همچنین تجویز کلرفنیرامین و نیز دکسترومتورفان سبب افزایش معنی‌دار فعالیت سرمی CK-MB گردید ( $p < 0/001$ ). اما میزان سرمی تروپونین I قلبی، هم در گروه شاهد و هم در گروه‌های تیمار کمتر از محدوده تشخیصی ( $\text{ng/ml}$  ۰/۰۰۵) و در حد طبیعی بودند و هیچ نوع تغییر معنی‌داری در این خصوص رؤیت نشد.

اخلاقی استفاده از حیوانات در تحقیقات علمی، در مورد آن‌ها رعایت می‌گردید.

-**طرح آزمایش:** در گروه شاهد هیچ دارویی به موش‌ها تجویز نشد و تنها از آب مقطر استفاده گردید. در گروه‌های تیمار، موش‌های هر گروه، به تناسب گروه مربوطه، به ترتیب داروهای سیلدنافیل (پورسینا، ایران) با دز  $100 \text{ mg/kg}$  (Shin et al., 2006)، دکسترومتورفان (الحاوی، ایران) با دز  $20 \text{ mg/kg}$  (Chen et al., 2005) و کلرفنیرامین (پورسینا، ایران) را با دز  $20 \text{ mg/kg}$  (Kamei et al., 2000) به مدت ۳۰ روز و به روش گاوآژ دریافت کردند. بعد از این مدت موش‌ها توسط اتر بیهوش شده و بعد از قطع دم، خون‌گیری از ورید دمی انجام و پس از تشکیل لخته، نمونه‌ها با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم آن‌ها جدا گردید. در نمونه‌های سرمی، پارامترهای AST، LDH و CK-MB به روش آنزیماتیک (زیست شیمی، ایران) و تروپونین I قلبی به روش الکتروکمی لومینسانس (LIASOIN®، ایتالیا) مورد سنجش قرار گرفت.

-**تحلیل آماری داده‌ها:** داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۰ و آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه با مقادیر تکراری، مورد واکاوی قرار گرفت. سطح معنی‌داری نیز  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

جدول ۱- مقایسه مقادیر سرمی AST، LDH و CK-MB در گروه‌های تحت مطالعه (بر حسب واحد بر لیتر)

گروه مورد مطالعه	آسپارات آمینوترانسفراز	لاکتات دهیدروژناز	کراتین فسفوکیناز (قلبی - مغزی)
شاهد	۱۵/۰۵ ± ۵/۷۹	۱۰۸۸/۲۷ ± ۷۱/۳۵	۱۲۱۱/۹۸ ± ۶۷/۶۵
سیلدنافیل	۱۸/۴۰ ± ۷/۰۴	۱۱۵۰/۱۱ ± ۱۳۲/۷۲**	۱۰۵۲/۲۴ ± ۱۱۰/۵۱*
کلرفنیرامین	۲۹/۶۰ ± ۶/۷۳	۱۱۹۹/۷۲ ± ۱۳۶/۵۹**	۱۳۶۱/۲۳ ± ۲۱/۷۸***
دکسترومتورفان	۲۴/۰۰ ± ۷/۳۸*	۱۲۲۵/۷۹ ± ۳۴/۸۹	۱۳۹۱/۴۳ ± ۲۳/۰۹***
کلرفنیرامین+دکسترومتورفان	۳۲/۲۰ ± ۱۶/۳۰***	۱۲۱۴/۲۴ ± ۴۸/۶۹	۱۳۹۱/۱۶ ± ۶۷/۱۷
سیلدنافیل+دکسترومتورفان	۲۴/۲۰ ± ۱۰/۲۴*	۱۲۰۲/۵۰ ± ۶۶/۸۶	۱۳۷۱/۲۰ ± ۴۲/۶۹**
سیلدنافیل+کلرفنیرامین	۲۷/۰۰ ± ۶/۸۶	۱۲۰۴/۸۹ ± ۱۱/۸۰***	۱۳۵۷/۶۴ ± ۴۰/۷۴**
سیلدنافیل+کلرفنیرامین+دکسترومتورفان	۳۶/۹۰ ± ۱۸/۶۶***	۱۲۲۸/۳۲ ± ۷۵/۱۲	۱۳۵۳/۵۸ ± ۶۶/۵۰

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  و \*\*\*:  $p < 0.001$

### بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، تجویز سیلدنافیل به موش‌های صحرایی، موجب تغییرات آماری معنی‌دار شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در مقایسه با گروه شاهد نشد ( $p > 0.05$ )؛ بلکه مقدار CK-MB نیز نسبت به گروه شاهد کاهش نشان داد (جدول ۱) که شاید به دلیل اثرات محافظتی سیلدنافیل به دلیل آزاد کردن نیتریک اکساید باشد (Zarini et al., 2014). در این خصوص گزارش شده است که مهارکننده‌های آنزیم فسفودی استراز تیپ ۵ (PDE5) هم‌چون سیلدنافیل، به‌طور سیستمیک در درمان ناتوانی و اختلال نعوظ جنسی به کار می‌روند و آنزیم PDE5 مسئول احیاء cGMP در جسم غاری می‌باشد که این دارو با کاهش اثر آنزیم PDE5 موجب تسهیل تأثیر نیتریک اکساید در طی تحریک جنسی می‌شود. به‌این ترتیب که با افزایش سطح cGMP، عضلات صاف منبسط‌شده و جریان خون در جسم غاری موجب ایجاد نعوظ می‌شود (Moreira et al., 2000). هم‌چنین به علت اثرات وازودیلاتوری موضعی که از طریق مسیر نیتریک اکساید

و cGMP اعمال می‌گردد، مصرف این داروها در موارد دیگری نیز تأیید شده‌است (Richalet et al., 2005; Benedict et al., 2007). نیتریک اکساید در مسیر cGMP عمل می‌کند و از این طریق باعث شل شدن عضلات صاف جدار عروق می‌گردد (Ichinose et al., 2001). تبدیل سیلدنافیل به متابولیت اصلی آن در کبد و توسط سیتوکروم P450 ایزوآنزیم CYP3A4 است که مسئول حدود ۷۹ درصد این تغییرات است. ایزوآنزیم‌های دیگر درگیر در متابولیسم سیلدنافیل شامل CYP2C19 و CYP2D6 که حدود ۲ درصد و CYP2C9 که حدود ۲۰ درصد از متابولیسم سیلدنافیل را بر عهده دارند (Boyce and Umland, 2001).

از سویی دیگر، در مطالعه حاضر، به‌دنبال تجویز کلرفنیرامین و دکسترومتورفان به موش‌های صحرایی، چه به‌تنهایی و چه به‌صورت توأم، مقادیر سرمی AST و LDH و CK-MB افزایش آماری معنی‌داری را باعث شد (جدول ۱). با توجه به این که مسیر اصلی سوخت‌وساز دکسترومتورفان از طریق کبد است و در افراد سالم حدود ۹۰ درصد دارو توسط سیتوکروم

TdP وجود دارد (Nia *et al.*, 2010). کلرفنیرامین می‌تواند با مسدود کردن کانال‌های hERG (human Ether-à-go-go-related gene)، مدت‌زمان پتانسیل عمل را افزایش داده و باعث طولانی شدن مدت QT شود (Hong and Jo, 2009). در مطالعه‌ای هم نتیجه گرفته‌اند که دزهای بالای کلرفنیرامین می‌تواند سمیت قلبی ایجاد کند (Martínez and González, 2018). علاوه بر این، عوامل دیگری هم‌چون مصرف هم‌زمان داروهای طولانی‌کننده مدت QT، جنسیت زنانه، سن بالا، عدم تعادل الکترولیت‌ها، بیماری‌های زمینه‌ای قلبی و استعداد ژنتیکی نیز ممکن است احتمال TdP را افزایش دهد (Tisdale, 2016; Li and Ramos, 2017; Li and Ramos, 2017; Li and Ramos, 2017). لذا در تحقیق حاضر، احتمالاً بتوان عدم افزایش تروپونین I قلبی سرم موش‌ها را که شاخص دقیق‌تری نسبت به LDH و CK-MB محسوب می‌شود، به دلیل عدم تجویز دز بالای کلرفنیرامین و نیز انجام تحقیق بر روی حیوانات نر توجیه نمود.

از طرف دیگر بر اساس نتایج پژوهش حاضر، تجویز دکسترومتورفان موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های مورد مطالعه شد که افزایش AST ( $p < 0.05$ ) و CK-MB ( $p < 0.001$ ) معنی‌دار بود. گزارش شده است که مکانیسم احتمالی تأثیر دکسترومتورفان بر فاصله QT، همانند کلرفنیرامین به واسطه مهار کانال یونی پتاسیم hERG توسط این اپیوئید مصنوعی است (Kaplan *et al.*, 2011). البته تحقیقات جدید نشان می‌دهد تجویز دکسترومتورفان به‌تنهایی، هرگز با آریتمی همراه نبوده است، اما دزهای بیشتر از محدوده درمانی، منجر به مهار شدید hERG و طولانی شدن QT می‌شود (Krantz *et al.*, 2011).

P450 ایزوآنزیم CYP2D6 به دکسترومتورفان و ۱۰ درصد باقی‌مانده توسط سیتوکروم P450 ایزوآنزیم CYP3A4 به متوکسی مورفینان تبدیل می‌شود (Silva and Dinis, 2020). کلرفنیرامین نیز توسط ایزوفرم‌های P450 در کبد متابولیزه می‌شود (Ösken *et al.*, 2016). بنابراین از یک‌طرف بار کبدی بیشتر می‌شود (Al-Toma and Dawood, 2008) و از طرف دیگر چون هر دو دارو باعث افزایش ضربان قلب و تاکی‌کاردی می‌شوند، بنابراین میزان نیاز به اکسیژن را بیشتر می‌کنند و شاید آسیب قلبی احتمالی، بتواند دلیل بر افزایش آنزیم‌های شاخص آسیب قلبی باشد (Ösken *et al.*, 2016).

همچنین در مطالعه حاضر، تجویز کلرفنیرامین سبب افزایش معنی‌دار LDH ( $p < 0.01$ ) و CK-MB ( $p < 0.001$ ) نسبت به گروه شاهد شد (جدول ۱). در این ارتباط هم اعلام شده است که بسیاری از داروهای قلبی و غیرقلبی با بروز آریتمی کشنده موسوم به TdP (Torsades de pointes) در ارتباط هستند. در این میان، مواردی از آریتمی‌های قلبی مرتبط با آنتی‌هیستامین‌ها هم گزارش شده است (Martínez and González, 2018). پتانسیل سمیت قلبی آنتی‌هیستامین‌ها، به مهار کانال‌های پتاسیم و سدیم قلب مربوط است و یا این‌که خواص ضد موسکارینی برخی از آنتی‌هیستامین‌ها ممکن است در ایجاد تاکی‌آریتمی نقش داشته باشد (Lui *et al.*, 2006; Soldovieri *et al.*, 2008; Martínez and González, 2018) و به همین دلیل هم ترن‌فادین و آستیمیزول به دلیل طولانی شدن فاصله QT و خطر مرگ ناگهانی در دهه ۹۰ از بازار مصرف خارج شدند (Martínez and González, 2018). همچنین گزارشات از ارتباط کلرفنیرامین با طولانی شدن QT و

فقط دکسترومتورفان و کلرفنیرامین را به تنهایی دریافت داشتند، به طور معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) کمتر بود. دوم این-که پنجره تشخیصی تروپونین I قلبی بین ۱۲ ساعت تا ۹ روز است (O'Brien et al., 1997; Babuin and Jaffe, 2005) و با توجه به این‌که مدت این پژوهش ۳۰ روز بود، لذا در طولانی‌مدت، آسیب قلبی قابل تشخیصی وجود نداشت.

به‌عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان اذعان داشت اگرچه سیلدنافیل اثر حفاظتی خود را از طریق آزادسازی نیتریک اکساید و گشاد کردن رگ‌های خون-رسان انجام می‌دهد، اما شاید اثرات منفی داروهای دکسترومتورفان و کلرفنیرامین به واسطه مسیر متابولیکی واحد در کبد، بر این اثر حفاظتی غلبه می‌کند. از سویی دیگر مصرف داروی سیلدنافیل به تنهایی می‌تواند اثر حفاظتی در آنزیم‌های قلبی داشته باشد، هرچند برای اثبات این ادعا انجام پژوهش‌های بیشتر، ضروری به نظر می‌رسد.

### سپاسگزاری

از کارشناسان آزمایشگاه‌های دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند کمال سپاسگزاری را داریم.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

(al., 2021). علاوه بر این، تعدادی از عوامل دارویی، ذاتی و همچنین عوامل مربوط به بیمار برای بروز عوارض قلبی دخیل‌اند (Kaplan et al., 2011). به‌طورکلی، مکانیسم آریتمی‌زایی برای ترکیبات اپیوئیدی، نسبتاً پیچیده است و به تحقیقات بیشتر نیاز دارد.

همچنین در تحقیق حاضر مشخص گردید که تجویز هم‌زمان سیلدنافیل با دکسترومتورفان و کلرفنیرامین (هر سه باهم) باعث افزایش سطح فعالیت سرمی هر سه آنزیم شاخص آسیب قلبی می‌شود (جدول ۱). با توجه به این‌که این داروها هر سه از طریق کبد و سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شوند، لذا مشخصاً مسیر اصلی متابولیکی هر سه دارو کبدی بوده و علت افزایش آنزیم‌ها می‌تواند ناشی از افزایش بار کبدی و نیز تأثیر در قلب به دلیل تاکی‌کاردی باشد (Chyka et al., 2007; Falcón-Chévere et al., 2007; Ösken et al., 2016). همچنین علت این‌که چرا میزان سرمی تروپونین I قلبی گروه‌های مختلف، دچار تغییر مشهود و قابل تشخیصی نشده‌است، به چند دلیل می‌تواند باشد. اول این‌که تروپونین‌های قلبی در آسیب‌های ساختاری و ایسکمیک میوکارد آزاد می‌شوند (Babuin and Jaffe, 2005)، که در تحقیق حاضر تحریک ترشح نیتریک اکساید و بسط عروقی آن توسط سیلدنافیل می‌تواند از این مورد جلوگیری کند، کما این‌که در گروه‌هایی که علاوه بر دکسترومتورفان و کلرفنیرامین، هم‌زمان سیلدنافیل نیز دریافت کرده بودند، سطح فعالیت سرمی CK-MB نسبت به گروه‌هایی که

## منابع

- Al-Toma, F.J. and Dawood, M.S. (2008). Behavior of Creatine Kinase Isoenzymes in Hepatic Diseases. *Kufa Medical Journal*, 11(1): 501-507.
- Babuin, L. and Jaffe. A.S. (2005). Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *Canadian Medical Association Journal*, 173(10): 1191-1202.
- Benedict, N., Seybert, A. and Mathier, M.A. (2007). Evidence-based pharmacologic management of pulmonary arterial hypertension. *Clinical Therapeutics*, 29(10): 2134-35.
- Boyce, G. and Umland, M. (2001). Sildenafil Citrate: A Therapeutic Update. *Clinical Therapeutics*, 23(1): 1-22.
- Chen, S.L., Huang, E.Y.K., Chow, L.H. and Tao, P.L. (2005). Dextromethorphan differentially affects opioid antinociception in rats. *British Journal of Pharmacology*, 144(3): 400-404.
- Chyka, P.A., Erdman, A.R., Manoguerra, A.S., Christianson, G., Booze, L.L., Nelson, L.S. *et al.* (2007). Dextromethorphan poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*, 45(6): 662-667.
- Colahan, P.T., Jackson, C.A., Rice, B., Szabo, N. and Jones, J.H. (2010). The effect of sildenafil citrate administration on selected physiological parameters of exercising Thoroughbred horses. *Equine Veterinary Journal*, 42: 606-612
- Dhariwal, A.K. and Bavdekar, S.B. (2015). Sildenafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Journal of Postgraduate Medicine*, 61(3): 181-192.
- Di Stolfo, G., Accadia, M., Mastroianno, S., Leone, M.P., Palumbo, O., Palumbo, P. *et al.* (2019). Long QT syndrome in chromosome 7q35q36.3 deletion involving KCNH2 gene: Warning for chlorpheniramine prescription. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(9): e855.
- Falcón-Chévere, J.L., Cabañas, J.G., Canales-Colón, I. and Martorell-Millan, G. (2007). Sildenafil citrate and Torsade de pointes. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*, 99(4): 325-30.
- Fiocchi, R., Gori, M., Taddi, F., Trevisani, L., Gallo, M. and Eleftheriou, G. (2019). Cardiac toxicity of combined vemurafenib and cobimetinib administration. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 57(5): 259-263.
- Gerometta, R., Alvarez, L.J. and Candia, O.A. (2012). Sildenafil accelerates anterior chamber refilling after paracentesis in sheep and rabbits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(2): 565-573.
- Hasanein, P. (2009). Effects of chlorpheniramine and hydroxyzine administration, as histamine H1-receptor antagonists, on the nociception threshold of cholestatic rats. *Hormozgan Medical Journal*, 13(3): 173-181. [In Persian]
- Hong, H.K. and Jo, S.H. (2009). Block of hERG K<sup>+</sup> channel by classic histamine H1 receptor antagonist chlorpheniramine. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 13(3): 215-220.
- Huang, S.A. and Lie, J.D. (2013). Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors in the Management of Erectile Dysfunction. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(7): 407.
- Ichinose, F., Erana-Garcia, J., Hromi, J., Raveh, Y., Jones, R., Krim, L. *et al.* (2001). Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Critical Care Medicine*, 29(5): 1000-1005.
- Jackson, G., Gillies, H., Osterloh, I. (2005). Past, present, and future: a 7-year update of Viagra (sildenafil citrate). *International Journal of Clinical Practice*, 59(6): 680-691.
- Jamshidzadeh, A. and Azarpira, N. (2011). The Effects of Topical Sildenafil on Wound Healing in Rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1): 43-48.
- Kamei, C., Ohuchi, M., Sugimoto, Y. and Okuma, C. (2000). Mechanism responsible for epileptogenic activity by first-generation H1-antagonists in rats. *Brain Research*, 887(1): 183-186.



- Kane, L.B. and Klings, E.S. (2006). Present and future treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: focus on phosphodiesterase-5 inhibitors. *Treatments in Respiratory Medicine*, 5(4): 271-282.
- Kaplan, B., Buchanan, J. and Krantz, M.J. (2011). QTc prolongation due to dextromethorphan. *International Journal of Cardiology*, 148(3): 363.
- Krantz, M.J., Martin, J., Stimmel, B., Mehta, D. and Haigney, M.C.P. (2009). QTc interval screening and methadone treatment. *Annals of Internal Medicine*, 150(6): 387-95.
- Krantz, M.J., Palmer, R.B. and Haigney, M.C.P. (2021). Cardiovascular Complications of Opioid Use. *Journals of the American College of Cardiology*, 77(2): 205-23.
- Leibovitch, L., Matok, I. and Paret, G. (2007). Therapeutic applications of sildenafil citrate in the management of paediatric pulmonary hypertension. *Drugs*, 67(1): 57-73
- Li, M. and Ramos, L.G. (2017). Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *Pharmacy and Therapeutics*, 42(7): 473-477.
- Liu, H., Zheng, Q. and Farley, J.M. (2006). Antimuscarinic actions of antihistamines on the heart. *Journal of Biomedical Science*, 13(3): 395-401.
- Martin, L.L. and Heins, J.R. (2017). Assessing Risk Factors for Torsades de Pointes. *South Dakota Medicine*, 70(3): 135-137.
- Martínez, L. and González, G. (2018). Cardiotoxicity of H1-antihistamines. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 7(2): 197-201.
- Moreira, Jr.S.G., Brannigan, R.E., Spitz, A., Orejuela, F.J., Lipshultz, L.I. and Kim, E.D. (2000). Side-effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. *Urology*, 56(3): 474-476.
- Nia, A.M., Fuhr, U., Gassanov, N., Erdmann, E. and Er, F. (2010). Torsades de pointes tachycardia induced by common cold compound medication containing chlorpheniramine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(11): 1173-1175.
- Noori, S., Friedlich, P., Wong, P., Garingo, A. and Seri, I. (2007). Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Neonatology*, 91(2): 92-100.
- O'Brien, P.J., Landt, Y. and Ladenson, J.H. (1997). Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. *Clinical Chemistry*, 43(12): 2333-2338.
- Ösken, A., Yelgeç, N.S., Zehir, R., Kemaloğlu Öz, T., Yaylacı, S., Akdemir, R. *et al.* (2016). Torsades de pointes induced by concomitant use of chlorpheniramine and propranolol: An unusual presentation with no QT prolongation. *Indian Journal of Pharmacology*, 48(4): 462-465.
- Richalet, J.P., Gratadour, P., Robach, P., Pham, I., Déchaux, M., Joncquiert-Latarjet, A., *et al.* (2005). Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(3): 275-281.
- Shin, H.S., Bae, S.K. and Lee, M.G. (2006): Pharmacokinetics of sildenafil after intravenous and oral administration in rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *International Journal of Pharmaceutics*, 320(1-2): 64-70.
- Silva, A.R. and Dinis-Oliveira R.J. (2020). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dextromethorphan: clinical and forensic aspects. *Drug Metabolism Review*, 52(2): 258-282.
- Soldovieri, M.V., Miceli, F. and Tagliatalata, M. (2008). Cardiotoxic effects of antihistamines: from basics to clinics (...and back). *Chemical Research in Toxicology*, 21(5): 997-1004.
- Tisdale, J.E. (2016). Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Canadian Pharmacists Journal*, 149(3): 139-152.
- Weimann, J., Ullrich, R., Hromi, J., Fujino, Y., Clark, M.W., Bloch, K.D., *et al.* (2000). Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology*, 92(6): 1702-1712.

- 
- Yang, H.H., Hou, C.C., Lin, M.T. and Chang, C.P., (2012). Attenuating heat-induced acute lung inflammation and injury by dextromethorphan in rats. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 46(3): 407-413
    - Yu, S., Gao, Y., Walline, J.H., Lu, X., Zhao, L. and Li, L. (2021). Role of anti-allergic agents on attenuating transfusion reactions in adults: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(2): 103041.
  - Zarini, E., Amouoghli Tabrizi, B., Fartashvand, M. and Sadeghy, R. (2014). Effects of Long-term administration of sildenafil citrate on serum markers of cardiac injury in the rats. *Journal of Comparative Pathobiology*, 11(3): 1357-1362. [In Persian]