

مطالعه تجویز خوراکی داروی کاربامازپین بر تغییرات اشتقاق II الکتروکاردیوگرام گربه

مهرداد نشاط قراملکی^{۱*}، میر هادی خیاط نوری^۲، میثم پورشعبان^۳

تاریخ دریافت: ۸۹/۶/۱۱ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۵

چکیده

کاربامازپین یک ترکیب تری سیکلیک است که در حیوانات تنها مورد مصرف این دارو در درمان تشنج است. این دارو دارای سمیت قلبی و واکنش‌های ایدیوسنکراتیک خونی می باشد. کاربامازپین یک ترکیب موثر بر قلب بوده و باعث اختلال در عملکرد گره سینوسی دهلیزی و دهلیزی بطنی می شود. با توجه به مصرف زیاد کاربامازپین در انسان و عدم وجود مدارکی دال بر اثر این دارو بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه، تحقیق در این مورد امری ضروری به نظر می رسد. در این مطالعه، هشت قلاده گربه نر بومی مو کوتاه به طور تصادفی انتخاب و مورد آزمایش قرار گرفت. فراورده خوراکی کاربامازپین با دوز بیست و پنج میلی گرم به ازای هر گربه فقط یکبار تجویز شده و در زمان‌های صفر، ۴ و ۸ ساعت بعد از تجویز، الکتروکاردیوگرام در اشتقاق II اخذ شد. در ادامه محور الکتریکی قلب، تعداد ضربان قلب و تغییرات امواج الکتریکی مورد بررسی قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری آزمون t در سطح معنی داری $p < 0.05$ استفاده شد. در نهایت هیچ گونه آریتمی و تغییر معنی داری در پارامترهای مورد نظر مشاهده نشد. با توجه به عدم ایجاد تغییرات آریتموژن در گربه توسط تجویز خوراکی کاربامازپین می شود گفت که این دارو در میزان مورد استفاده می تواند اثرات درمانی مفید در کنترل تشنج و تعدیل وضعیت خلق و خوی حیوان بدون القای اثرات جانبی را داشته باشد.

واژگان کلیدی: کاربامازپین، الکتروکاردیوگرام، گربه

مقدمه

کاربامازپین یک ترکیب تری سیکلیک است که مشابهت زیادی با ایمی پرامین و داروهای ضدافسردگی دیگر داشته و در حیوانات تنها مورد مصرف این دارو در درمان صرع و تشنجات است. به نظر می رسد

مکانیسم عمل کاربامازپین شبیه فنی توئین باشد. مطالعات بر روی نفوذ پذیری غشاء نشان می دهد که کاربامازپین در غلظت‌های درمانی، کانال‌های سدیمی را بلوکه کرده و در نورونهای محیط کشت، پتانسیلهای عمل انفجاری مکرر با فرکانس زیاد را مهار می کند (۱). همچنین با اثر در قبل از سیناپس، انتقال سیناپسی را کاهش می دهد، احتمالاً اثرات فوق مسئول عمل ضد تشنجی کاربامازپین می باشد. این دارو برداشت و

۱- گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز- ایران

۲- گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز- ایران

۳- دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز- ایران

*- پست الکترونیکی نویسنده مسئول: Dr.neshat@iaut.ac.ir

انسان‌های بیمار صورت گرفته و هیچگونه تحقیقی در داخل وخارج از کشور مبنی بر اثر این دارو بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه وجود ندارد و به دلیل وجود تفاوت‌های گونه‌ای بین انسان و حیوانات، تحقیق در این مورد امری ضروری به نظر می‌رسد.

مواد و روش کار

در این مطالعه که به صورت تجربی- مداخله‌ای انجام گرفت، از هشت قفلاده گربه بومی مو کوتاه جنس نر که به طور تصادفی انتخاب شده بودند استفاده گردید. قبل از انجام آزمایش معاینه‌ی بالینی از نظر سلامتی کامل حیوانات صورت گرفته و قلب مورد سمع قرار گرفت و در صورت وجود هرگونه مشکل مادرزادی قلبی و مشاهده‌ی غیرطبیعی بودن نوار قلبی، گربه از ادامه‌ی کار حذف شد و معاینات بالینی مربوط به عملکرد قلب و کلیه و کبد انجام گرفت تا در صورت وجود هرگونه اختلال از ادامه‌ی عملیات حذف گردند. تمامی گربه‌ها قبل از تجویز دارو وزن شده و متوسط وزن گربه‌های هدف مابین ۲ الی ۳ کیلوگرم بوده و فقط از گربه‌های جوان ۱ الی ۳ سال برای مطالعه استفاده گردید تا از اثرات مخدوش‌گری سن روی عملکرد قلب جلوگیری شود. برای اخذ الکتروکاردیوگرام ابتدا حیوانات یک هفته قبل در محیط کلینیک نگهداری شدند تا به آن محیط عادت نموده و برای اخذ الکتروکاردیوگرام بدون بیهوشی و با دست‌کاری آرام و بدون القاء استرس که اثر مخدوشگر بر روی کار داشته آماده شوند. سپس حیوانات فرآورده‌ی کاربامازپین (سوسپانسیون) به میزان ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر گربه (Small animal clinical pharmacology/339/Maddison) فقط یک بار به صورت خوراکی و از طریق دهان با استفاده از سرنگ ۵ میلی لیتری دریافت کردند و سپس از آنها در ساعت‌های صفر (قبل از تجویز دارو)، ۴ و ۸ بعد از تجویز دارو الکتروکاردیوگرام در اشتقاق‌های II و Lang II اخذ

آزاد شدن نوراپی نفرین از سیناپتوزوم‌های مغزی را مهار می‌کند ولی در برداشت گابا از قسمت‌های مختلف مغز یا در مهار پس سیناپسی گابا اثری ندارد. کاربامازپین می‌تواند عملکرد پس سیناپسی گابا را تقویت کند (۱). این دارو به طور تیپیک، نیمه عمر ۳۶ ساعته داشته و حداکثر سطح خونی دارو معمولاً ۸-۶ ساعت پس از تجویز آن ظاهر می‌شود (۱). کاربامازپین در اغلب موارد به عنوان داروی انتخابی در حملات صرعی در نظر گرفته می‌شود و بسیاری از پزشکان و دامپزشکان آن را به عنوان داروی اول در صرع تونیک-کلونیک ژنرالیزه تجویز می‌کنند. امروزه در طب انسانی برای کنترل تشنجات ناشی از بیماری مالتیپل اسکلروزیس از کاربامازپین بهره گرفته می‌شود (۷). این دارو دارای سمیت قلبی و واکنش‌های ایدیوسنکراتیک خونی در انسان می‌باشد. همچنان که ذکر شد کاربامازپین یک ترکیب موثر بر قلب بوده (۸) و باعث اختلال در عملکرد سینوسی دهلیزی و اختلال در عملکرد گره دهلیزی بطنی می‌شود (۲). این دارو با تاثیر بر محل اتصالات عصبی-عضلانی باعث سرکوب پتانسیل پس سیناپسی شده و بر روی انقباضات عضلات مخطط و قلب اثرات میوپاتیک خود را به ظهور می‌رساند (۴). بنابراین در تحقیق حاضر سعی شده است تأثیر تجویز خوراکی کاربامازپین بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه بررسی گردد. از آنجایی‌که در کشور ما دسترسی آسان و ارزان به کاربامازپین وجود دارد، لذا دامپزشکان، پزشکان و محققین مربوط، می‌توانند از نتایج این تحقیق استفاده نمایند. این مطالعه همچنین می‌تواند مورد استفاده کلینیسین‌های دامپزشکی، مراکز تحقیقاتی و پژوهشی، اورژانس‌های بیماری‌های داخلی (بیماری‌های قلبی-عروقی) قرار گیرد. با توجه به اینکه کاربامازپین یکی از پرمصرفترین داروهای دامپزشکی و پزشکی می‌باشد و یک داروی ضد تشنج در درمان بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی است و چون تمام تحقیقات انجام شده قبلی در

۰/۱۸، در چهار ساعت 0.024 ± 0.014 ($p=0.017$) و در هشت ساعت 0.02 ± 0.018 ($p=1/000$) بود که بر اساس زمانبندی‌های ذکر شده معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱). میانگین PD در زمان صفر 0.004 ± 0.004 و در چهار ساعت 0.004 ± 0.024 ($p=1/000$) و در هشت ساعت 0.0049 ± 0.032 ($p=0.017$) بود که بر اساس زمانبندی‌های ذکر شده معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱). میانگین QRS در زمان صفر 0.0049 ± 0.048 و در چهار ساعت 0.0 ± 0.04 ($p=0.36$) و در هشت ساعت 0.0049 ± 0.048 ($p=1/000$) بود که بر اساس زمانبندی‌های ذکر شده معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱). میانگین PR int در زمان صفر 0.004 ± 0.084 و در چهار ساعت 0.0063 ± 0.08 ($p=0.87$) و در هشت ساعت 0.0063 ± 0.1 ($p=0.15$) بود که بر اساس زمانبندی‌های ذکر شده معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱). میانگین QT int در زمان صفر 0.0089 ± 0.12 و در چهار ساعت 0.022 ± 0.16 ($p=0.24$) و در هشت ساعت 0.014 ± 0.128 ($p=0.93$) بود که بر اساس زمانبندی‌های ذکر شده معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱). میانگین RA در زمان صفر 0.048 ± 0.48 و در چهار ساعت 0.02 ± 0.38 ($p=0.52$) و در هشت ساعت 0.096 ± 0.32 ($p=0.21$) بود که بر اساس زمانبندی‌های ذکر شده معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱).

گردید. نحوه‌ی اخذ الکتروکاردیوگرام بدین صورت بود که ابتدا هر گربه را به صورت انفرادی به محل اخذ الکتروکاردیوگرام منتقل نموده و با آرامش و بدون القاء استرس به پهلوئی راست خوابانده و الکترودها را به محل‌های تعیین شده با استفاده از ژل لیدوکائین موضعی برای القای بیحسی، نصب نموده و اقدام به اخذ الکتروکاردیوگرام نمودیم. در ادامه از روی الکتروکاردیوگرام، محور الکتریکی قلب، تعداد ضربان قلب و تغییرات امواج الکتریکی مورد بررسی قرار گرفت. بعد از اخذ الکتروکاردیوگرام داده‌ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده و برای مقایسه میانگین‌ها از روش آماری آزمون t در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد.

نتایج

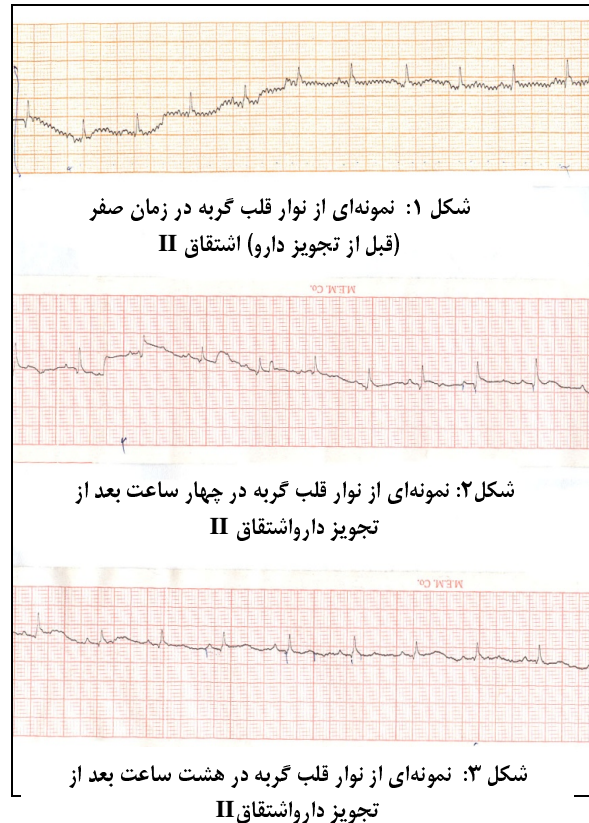
در اثر تجویز خوراکی کاربامازپین در گربه در زمان‌های صفر، چهار و هشت ساعت بعد از دریافت دارو متغیرهای الکتروکاردیوگرام به صورت زیر به تفکیک بدست آمد: میانگین HR در زمان صفر 0.000 ± 180 ، در چهار ساعت $4/89 \pm 168$ ($p=0.715$) و در هشت ساعت $17/88 \pm 200$ ($p=0.411$) بود که تفاوت ضربان قلب بر اساس زمانبندی‌های ذکر شده معنی‌دار نبود (جدول ۱). میانگین PA در زمان صفر $0.02 \pm$

جدول ۱- اثر تجویز خوراکی کاربامازپین (۲۵ mg) بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه

پارامتر زمان	HR	PA	PD	QRS	PR int	QT int	RA
صفر	180 ± 0	0.18 ± 0.02	0.021 ± 0.004	0.048 ± 0.0049	0.084 ± 0.004	0.12 ± 0.0089	0.48 ± 0.48
۴ ساعت	$168 \pm 4/89$	0.14 ± 0.024	0.024 ± 0.004	0.04 ± 0.0049	0.08 ± 0.0063	0.16 ± 0.022	0.38 ± 0.02
۸ ساعت	$200 \pm 17/88$	0.18 ± 0.02	0.032 ± 0.0049	0.048 ± 0.0049	0.1 ± 0.0063	0.128 ± 0.014	0.32 ± 0.096
مقدار p در زمان ۴ ساعت در مقایسه با زمان صفر	۰/۷۱۵	۰/۴۱۷	۱/۰۰۰	۰/۳۶	۰/۸۷	۰/۲۴	۰/۵۲
مقدار p در زمان ۸ ساعت در مقایسه با زمان صفر	۰/۴۱۱	۱/۰۰۰	۰/۴۱۷	۱/۰۰۰	۰/۱۵	۰/۹۳	۰/۲۱

پارامترهای مورد نظر از جمله ضربان قلب (HR)، دامنه موج P، زمان سیرموج P، کمپلکس QRS، فاصله PR و اینتروال QT ایجاد نکرد. در مطالعات انسانی توسط محققین مختلف نظرات موافق و مخالف این مطالعه ثبت گردیده است. در مطالعه Ciszowski و همکارانش در سال ۲۰۰۷ که در مورد مصرف کاربامازپین و ارتباط آن با متغیرهای الکتروکاردیوگرام ذکر شده در بالا صورت پذیرفت هیچ ارتباط معنی داری ما بین غلظت سرمی کاربامازپین با متغیرهای الکتروکاردیوگرام یافت نشد (۵). بدیهی است که چنین تحقیقی همسو با نتایج مطالعه حاضر می باشد. در مطالعات Kasarskis و همکارانش (۱۹۹۲) مشخص گردید که مصرف کاربامازپین می تواند باعث بلوک دهلیزی بطنی و برادی کاردی سینوسی گردد (۸). در مطالعه Takamiya و همکاران (۲۰۰۶) در کالبدگشایی یک خانم ۳۳ ساله با سابقه شیوزوفرنی و اختلالات دوقطبی که از کاربامازپین استفاده می کرد، مشخص گردید که این دارو توانایی ایجاد میوکاردیت کانونی را داشته و احتمالاً در اثر میوکاردیت، آریتمی های مهلک و نارسایی احتقانی قلبی در این بیمار بوجود آمده است (۹). در مطالعه Checchini و همکاران (۱۹۹۵) در یک بیمار مبتلا به تشنجی که در حال استفاده مزمن از کاربامازپین بود، گزارش گردید که این دارو می تواند باعث القاء تکیکاردی سینوسی گردد (۴). در مطالعه Faisy و همکارانش در سال ۲۰۰۰ مشخص گردید که فردی که به منظور خودکشی مقادیر زیادی کاربامازپین مصرف کرده بود در اثر اختلال در عملکرد بطن چپ مبتلا به مرگ گردید (۶). با توجه به اینکه اغلب محققین معتقد هستند که داروهای ضد تشنج می توانند اعمال خود را از طریق افزایش مونوآمینها و از طریق تعدیل عملکرد کانالها از جمله کانالهای سدیمی انجام دهند (۳) و با توجه به اثرات پاتولوژیک القاء شده توسط کاربامازپین بدیهی است که بررسی پاسخ قلب به این دارو در گربه نیازمند بررسی های بیشتر از طریق ارزیابیهای

به نمونه ای از نوار قلب گربه در اشتقاق II در زمانهای صفر (قبل از تجویز دارو)، چهار و هشت ساعت بعد از تجویز دارو توجه شود که در کل زمان هشت ساعت بعد از تجویز خوراکی هیچ گونه آریتمی مشاهده نمی شود (شکل ۱-۳).



بحث

در مطالعه حاضر که با پیش فرض این موضوع که اغلب داروهای ضد تشنج می توانند باعث تغییرات شدیدی در فشار خون، القاء هیپرتانسیون، نارسایی قلبی، آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد و آریتمی های مهلک قلبی شوند (۳) سعی شد تا اثرات الکتروکاردیوگرام و رفتارهای سیستم هدایتی الکتریکی قلب گربه در تجویز خوراکی کاربامازپین مورد بررسی قرار گیرد. کاربامازپین که یک داروی ضد صرع و تعدیل کننده خلق و خو با ساختار سه حلقه ای می باشد، پتانسیل کاردیوتوکسیکوژن در مصرف مقادیر زیاد در انسان را دارا می باشد (۵). در این مطالعه تجویز خوراکی کاربامازپین هیچ گونه تغییر معنی داری در

- 2- Benassi, E., Bo, G.P., Cocito, L., Maffini, M. and Loeb, C. (1987): Carbamazepine and cardiac conduction disturbances. *Ann Neurol.* 22(2):280-281.
- 3- Bourin, M., Chenu, F. and Hascoët, M. (2009): The Role of Sodium Channels in the Mechanism of Action of Antidepressants and Mood Stabilizers, *Curr Drug Targets.*
- 4- Checchini, M., Magni, M., Scaglione, M. and Vaccarella, A. (1995): Cardiac effects of carbamazepine therapy. *Minerva Cardioangiol*, 43(9):379-81.
- 5- 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. 64(4-5):248-51.
- 6- Faisy, C., Guerot, E., Diehl, JL., Rezgui, N. and Labrousse, J. (2000): Carbamazepine- associated severe left ventricular dysfunction, *J Toxicol Clin Toxicol*, 38(3):339-42.
- 7- Johnson, C.D., Rivera, H. and Jiménez, JE. (1997): Carbamazepine-induced sinus node dysfunction. *P R Health Sci J*, 16(1):45-49.
- 8- Kasarskis, EJ., Kuo, CS., Berger, R. and Nelson, KR., (1992): Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Arch Intern Med*, 152(1):186-91.
- 9- Takamiya, M., Aoki, Y., Niitsu, H. and Saigusa, K. (2006): A case of carbamazepine overdose with focal myocarditis. *Leg Med (Tokyo)*, 8(4):243-247.
- 10- Takayanagi, K., Yamaguchi, H., Hayashi, T., Morooka, S. and Takabatake, Y. (1990): Carbamazepine-induced bradycardia-tachycardia syndrome with pharmacological analysis and concurrent ECG monitoring. *J. Electrocardiol*, 23(1):85-8.

هیستوپاتولوژیک عضله قلب به منظور بررسی کانونهای میوکاردیت و ارزیابی اکوکاردیوگرافیک به منظور ارزیابی توان عضله قلب می‌باشد. در مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که می‌توان با توجه به عدم ایجاد تغییرات آریتموژن در گربه توسط تجویز خوراکی کاربامازپین بتوان این نتیجه را گرفت که این دارو در میزان مورد استفاده در این تحقیق بتواند اثرات درمانی مفید در کنترل تشنج و تعدیل وضعیت خلق و خوی حیوان بدون القاء اثرات جانبی داشته باشد ولی تأیید این نکته نیازمند بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

منابع

- ۱- مزدهی آ. و همکاران، (۱۳۷۷): فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ و تروور انتشارات ارجمند، صفحه ۵۲۳-۵۲۱.