

پیش بینی و مقایسه اثرات دوزهای فارماکولوژیک و فوق فارماکولوژیک دیگوکسین بر روی قلب موش های صحرائی سالم و قطع نخاع شده با استفاده از یک نرم افزار رایانه ای

مسلم نجفی^{۱*}، طاهره اعتراف اسکویی^۲

۱- استادیار گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۲- دستیار گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

سابقه و هدف: دوزهای دیگوکسین بر روی شاخص های همودینامیکی قلب موثر است. این مطالعه جهت بررسی قابلیت یک نرم افزار رایانه ای در تعیین اثرات دوزهای فارماکولوژیک و فوق فارماکولوژیک دیگوکسین بر روی شاخص های همودینامیک قلب موش های صحرائی انجام شد.

مواد و روشها: به کمک نرم افزار، دوزهای مختلف دیگوکسین (۰/۱-۱۰۰ mg/kg) به موش های صحرائی سالم و قطع نخاع شده تزریق گردیده و تغییرات شاخص های همودینامیک قلب شامل فشار خون شریانی (ABP)، تعداد ضربانات قلبی (HR) و قدرت انقباضی قلب (HF) بررسی و مقایسه شدند.

یافته ها: دیگوکسین تغییرات معنی داری در ABP و HR گروه های تست سالم در مقایسه با گروه کنترل سالم ایجاد نکرد ولی HF با دوزهای ۰/۵-۱۰۰ mg/kg افزایش قابل توجهی نشان داد ($p < 0/001$). به طوری که افزایش دوز تا ۲۰ mg/kg موجب افزایش خطی آن با $r^2 = 0/98$ گردید. در حیوانات قطع نخاع شده نیز، ABP و HR فاقد تغییرات معنی دار بودند ولی HF با مصرف مقادیر بالاتر از ۰/۲ mg/kg افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل داشت ($p < 0/001$). در هر دو گروه حیوانات سالم و قطع نخاع شده، دوزهای بالا ۵۰-۱۰۰ mg/kg موجب وقوع آریتمی های شدید و کشنده بطنی شد. مقایسه اثرات دوزهای یکسان دیگوکسین نشان داد که مقادیر HR و ABP در حیوانات سالم افزایش معنی داری در مقایسه با گروه قطع نخاع داشتند ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: این نرم افزار با ملاحظه ویژگی های فارماکولوژیک شناخته شده دیگوکسین، می تواند به پیش بینی رفتار و اثرات دوزهای فوق فارماکولوژیک دارو بر روی قلب موش های صحرایی سالم و قطع نخاع شده کمک کند. **واژه های کلیدی:** دیگوکسین، شاخصهای همودینامیک قلب، موش صحرائی قطع نخاع شده، نرم افزار رایانه ای.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۷، بهمن - اسفند ۱۳۸۵، صفحه ۱۲-۱۷

مقدمه

خاصی در درمان نارسایی احتقانی قلب (Congestive Heart Failure, CHF) و همچنین برخی تاکیکاردی های فوق بطنی هستند (۲-۴). با توجه به اندیکس درمانی کم و سمیت بالای گلیکوزیدهای قلبی مسمومیت با آنها در اثر عدم توجه کافی به دوز و فارماکوکینتیک دارو بوجود می آید (۵و۶). در یک مطالعه ۲۵-۵٪

گلیکوزیدهای قلبی از مواد با منشأ طبیعی هستند. بیش از دوپست سال است که اثرات مفید دارویی آنها شناخته شده است. مهم ترین گلیکوزیدهای قلبی دیگوکسین و دیژیتوکسین هستند که البته دیگوکسین کاربرد وسیع تری دارد (۱). در صورت عدم موفقیت با داروهای سالم تر، گلیکوزیدهای قلبی همچنان دارای جایگاه

قدرت انقباضی قلب (Heart force, HF) برای کلیه دوزها اندازه گیری گردید. ABP از طریق کاتول مستقر در داخل شریان که به یک ترانسدیوسر فشاری متصل بود بر روی چارت دستگاه فیزیوگراف ثبت می شد. HR نیز از روی ABP به وسیله رایانه محاسبه گردید. برای ثبت HF، از کاتول داخل بطن چپ که آن نیز به یک ترانسدیوسر فشاری متصل بود استفاده شد. دارو نیز از داخل کاتول وریدی تزریق می گردید.

داده ها بر حسب مورد به صورت درصد و یا $Mean \pm SEM$ بیان شده و تفاوت بین اثرات دوزهای مختلف دارو در گروه های مورد با کنترل با آزمون آماری Unpaired T-test بررسی شدند. مقادیر ($p < 0.05$) معنی دار تلقی گردید. هم چنین ضرایب همبستگی بین دوز و افزایش قدرت انقباضی قلب با برنامه Excel محاسبه گردید.

یافته ها

نتایج تجویز دوزهای ۱۰۰-۰/۱ mg/kg دیگوکسین بر روی شاخص های همودینامیک قلب (HR, HF, ABP) در دو گروه طبیعی و قطع نخاع شده در جدول ۱ و ۲ نشان داده شد. بر اساس نتایج حاصل از محاسبات در این نرم افزار، ABP در گروه کنترل طبیعی معادل 119 ± 3 میلی متر جیوه بود و تزریق دیگوکسین در دوزهای مذکور تغییرات آماری معنی داری در این پارامتر ایجاد نکرد. بطور مشابهی، HR نیز با دوزهای بکار رفته تفاوت معنی داری با گروه کنترل طبیعی نداشت. به جز دوزهای ۰/۲-۰/۱ mg/kg، بقیه دوزهای مورد استفاده از دیگوکسین موجب افزایش معنی داری در قدرت انقباضی قلب HF گروه های مورد شدند ($p < 0.001$). به طوری که HF در گروه های تست با دوزهای ۰/۵ mg/kg، ۱، ۲، ۵، ۱۰ و ۲۰ به ترتیب 15 ± 2 ، 24 ± 2 ، 41 ± 2 ، 50 ± 2 ، 64 ± 2 و 68 ± 2 درصد افزایش نشان داد (جدول ۱). با افزایش دوز تا محدوده 20 mg/kg روند خطی افزایش قدرت انقباضی با $r^2 = 0.98$ دیده شد. دوزهای بالاتر از 20 mg/kg نه تنها اثرات اضافی بر روی HF ایجاد نکرد بلکه پس از چند دقیقه موجب مرگ حیوانات شد. در موش های صحرایی گروه کنترل قطع نخاع شده، ABP محاسبه شده معادل 90 ± 3 میلی متر جیوه بود و تزریق دوزهای مختلف

بیماران مصرف کننده دیژیتال شواهدی از مسمومیت دارویی نشان دادند که منجر به قطع دارو بود (۱). مطالعه ای در ایران، شیوع مسمومیت انسانی با دیگوکسین در محدوده دوزهای درمانی بیش از ۲۳٪ گزارش شده است و شیوع موارد حاد مسمومیت با گلیکوزیدها نزدیک به ۳٪ بوده است که ۱۱٪ از آن خیلی شدید و نیاز به مراقبتهای ویژه داشت و کمتر از ۲٪ منجر به مرگ و میر شد (۷). لذا از آنجائی که پیش بینی اثرات سمی دوزهای فوق فارماکولوژیک این داروها بر روی قلب به کمک نرم افزار رایانه ای می تواند به عنوان یک مدل اولیه در جلوگیری از وقوع آسیب های بیشتر در حیوانات مفید باشد، در این مطالعه با کمک یک نرم افزار، اثرات دوزهای فوق فارماکولوژیک دیگوکسین بر روی شاخص های همودینامیک قلب در موش صحرایی قطع نخاع شده و طبیعی بررسی و مقایسه شده است.

مواد و روشها

با استفاده از یک نرم افزار تحت ویندوز، موشهای صحرایی در یک محیط رایانه ای بیهوش شده و تحت تنفس مصنوعی با ونتیلاتور قرار گرفته و سپس به دودسته سالم و قطع نخاع شده (هر کدام شامل گروه کنترل و گروه های مورد، ۵ موش های صحرایی در هر گروه تقسیم گردیدند. قطع نخاع در موش های صحرایی با استفاده از یک قطعه میله که در زیر طناب نخاعی کار گذاشته می شود و یا با بریدن کامل آن از محل مهره های گردن به منظور قطع کامل ارتباط مسیرهای عصبی مغز با نخاع و در نتیجه حذف اثرات رفلکس های مرکزی ناشی از تغییرات فشار خون به وسیله بارورسپتورهای موجود در جدار شریان کاروتید انجام گردید (۴). در این نرم افزار برای اندازه گیری شاخص های همودینامیک قلب، سه کاتول مجزا به داخل شریان فمور، ورید فمور و داخل بطن چپ کار گذاشته شدند. بعد از سپری شدن زمان تثبیت (استابیلیزاسیون)، موش های صحرایی، ده دوز مختلف از داروی دیگوکسین شامل دوزهای ۱۰۰ mg/kg و ۵۰، ۲۰، ۱۰، ۵، ۲، ۱، ۰/۲، ۰/۱ را به صورت داخل وریدی دریافت کردند. در پایان آزمایش، شاخص های همودینامیک قلب شامل فشار خون شریانی (Arterial blood pressure, ABP)، تعداد ضربانات قلبی (Heart rate, HR) و

درصد بود که از روند نسبتاً خطی و وابسته به دوز با $r^2=0/90$ پیروی می کرد. دوزهای بسیار بالا ۱۰۰-۵۰ mg/kg نیز پس از چند دقیقه با مرگ حیوانات همراه بود (جدول ۲). مقایسه آماری اثرات دوزهای یکسان دیگوسکین بین دو گروه موش های صحرایی سالم و قطع نخاع نشان داد که شاخص های HR و ABP در موش های صحرایی سالم افزایش معنی داری در مقایسه با گروه قطع نخاع دارند ($p<0/001$).

دیگوسکین موجب تغییرات معنی داری در آن نگردید. همچنین HR، با دوزهای بکار رفته تفاوت معنی داری با گروه کنترل قطع نخاع شده نداشت. مشابه گروه سالم، کلیه دوزهای بالاتر از ۰/۲ mg/kg دیگوسکین موجب افزایش قابل توجه و معنی داری در HF گروه های مورد قطع نخاع شده گردیدند ($p<0/001$). افزایش HF در گروه های مورد با دوزهای ۰/۵ mg/kg، ۱، ۲، ۵، ۱۰ و ۲۰ به ترتیب معادل 81 ± 2 ، 79 ± 2 ، 78 ± 2 ، 52 ± 2 ، 37 ± 2 ، 31 ± 2 و 81 ± 2

جدول ۱. اثر دوزهای ۰/۱-۱۰۰ mg/kg دیگوسکین بر روی فشار شریانی (mmHg) تعداد ضربانات (beats/min)

و قدرت انقباضی (%). در قلب موش های صحرایی سالم.

پارامتر	دیگوسکین mg/kg										
	شاهد	۰/۱	۰/۲	۰/۵	۱	۲	۵	۱۰	۲۰	۵۰	۱۰۰
فشار شریانی	۳±۱۱۹	۳±۱۲۰	۳±۱۲۱	۳±۱۲۱	۳±۱۲۱	۳±۱۲۱	۳±۱۲۱	۳±۱۱۸	۳±۱۱۸	۳±۱۲۱	۳±۱۲۱
تعداد ضربان	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵	۵±۴۰۵
قدرت انقباضی	۰±۰	۰/۲±۱	۰/۲±۱/۱	*۲±۱۵	*۲±۲۴	*۲±۴۱	*۲±۵۰	*۲±۶۴	*۲±۶۸	*۲±۶۸	*۲±۶۸

$p<0/001$ معنی دار شد.

جدول ۲. اثر دوزهای ۰/۱-۱۰۰ mg/kg دیگوسکین بر روی فشار شریانی (mmHg) تعداد ضربانات (beats/min)

و قدرت انقباضی (%). در قلب موش های صحرایی قطع نخاع شده.

پارامتر	دیگوسکین mg/kg										
	مورد	۰/۱	۰/۲	۰/۵	۱	۲	۵	۱۰	۲۰	۵۰	۱۰۰
فشار شریانی	۳±۹۰	۳±۹۰	۳±۹۰	۳±۸۷	۳±۸۷	۳±۸۷	۳±۸۴	۳±۸۴	۳±۸۴	۳±۷۹	۳±۸۱
تعداد ضربان	۵±۳۷۳	۵±۳۷۳	۵±۳۷۳	۵±۳۷۳	۵±۳۷۳	۵±۳۷۳	۵±۳۷۴	۵±۳۷۴	۵±۳۷۴	۵±۳۷۵	۵±۳۷۵
قدرت انقباضی	۰±۰	۰/۲±۱	۰/۲±۱/۱	*۲±۳۱	*۲±۳۷	*۲±۵۲	*۲±۷۸	*۲±۷۹	*۲±۸۱	*۲±۸۱	*۲±۸۱

$p<0/001$ معنی دار شد.

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه دوزهایی که به صورت نسبتاً معمول در محدوده درمانی و یا سمی دارو مصرف می شوند امتحان شده و قابلیت برنامه در نشان دادن تأثیرات دارو بر روی پارامترهای قلب مورد توجه قرار گرفتند.

در نرم افزار مورد استفاده امکان مشاهده و مقایسه اثرات دوزهای نامحدود بسیار بالا و پایین دیگوسکین وجود دارد ولی در

در حد متوسط، تخلیه بطنی را بهبود می‌بخشد و به این طریق برون‌ده قلبی را افزایش می‌دهد. دیژیتالها یک اثر کرونوتروپ منفی نیز دارند که ناشی از طولانی کردن دوره عدم پاسخدهی (Refractory Period) گره دهلیزی- بطنی است. این اثر قابل توجه بوده و معمولاً تنها به هنگام وجود نارسایی بطنی اعمال می‌شود (۱۳ و ۱۴).

گلیکوزیدها بر روی سیستم عروقی نیز اعمال اثر می‌کنند و باعث انقباض وریدی و شریانی در افراد سالم و اتساع رفلکسی حاصل از قطع فعالیت سمپاتیک در مبتلایان به CHF می‌شوند. تغییر در ضربان قلبی، حجم دیاستولی، بازگشت وریدی و مقاومت عروقی بصورت مستقل از ظرفیت میوکاردی قلب اتفاق می‌افتد (۱۳ و ۱۵-۱۷). آنها همچنین موجب دیورز شده و از حجم و فشار دیاستول بالا رفته و حجم پایان دیاستولی بطن نارسا می‌کاهند. به دنبال تجویز آنها علائم ناشی از پرخونی عروق ریوی و افزایش فشار وریدی سیستمیک نیز تخفیف می‌یابد. علاوه بر این اثرات مکانیکی، در دوزهای درمانی و سمی، اثرات الکتریکی نیز به وسیله دیگوسکین ایجاد می‌شود مثلاً با مقادیر درمانی افزایش مختصر در طول زمان پتانسیل عمل در شروع اثر و سپس کاهش آن به ویژه در مرحله پلاتو مشاهده شده و با مقادیر سمی تر کاهش پتانسیل غشاء، ایجاد ضربانات بطنی نابجا دپلاریزاسیون های زودرس بطنی، ریتم دوقلو بلوک دهلیزی - بطنی و نهایتاً تکیکاردی و فیبریلاسیون بطنی کشنده بوجود می‌آید. اعمال خودکار گلیکوزیدهای قلبی به وسیله هر دو سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک ایجاد می‌شوند. با مصرف مقادیر کمتر، اثرات پاراسمپاتیک غالب بوده و مسئول بخش مهمی از اولین اثرات دارو نظیر حساس شدن بارورسپتورها و تحریک مرکزی واگ و تسهیل انتقال موسکارینی در سلول قلبی می‌شود (۱۵ و ۱۶). تاثیر ضد آریتمی دارو در آریتمی های دهلیزی نیز ناشی از اثر واگو میمیتیک (مقلد اثرات اعصاب واگ) آن می‌باشد (۱۶). مقادیر بالا و سمی جریان خروجی سمپاتیک از سیستم اعصاب مرکزی افزایش یافته و باعث افزایش حساسیت میوکارد و تشدید آثار سمی دارو می‌شود. باید توجه کرد که در CHF اثر درمانی نهایی کاهش تونسیته عروقی است که از کاهش خروجی سمپاتیک ناشی می‌شود (۱۶ و ۱۷).

HF با دوزهای ۰/۵-۱۰۰ mg/kg دیگوسکین، افزایش قابل توجه و معنی داری در گروه های مورد سالم نشان داد (جدول ۱) به طوری که با افزایش دوز تا محدوده ۲۰ mg/kg روند خطی افزایش قدرت انقباضی با $r^2=0/98$ دیده شد. در موش های صحرایی قطع نخاع شده نیز مصرف مقادیر بالاتر از ۰/۲ mg/kg دیگوسکین موجب افزایش قابل توجهی در HF گروه های مورد گردید که از روند نسبتاً خطی و وابسته به دوز با $r^2=0/90$ پیروی می‌کرد. در هر دو گروه سالم و قطع نخاع شده، دوزهای بسیار بالاتر ۵۰-۱۰۰ mg/kg اثرات اضافی نداشته بلکه با ایجاد آریتمی های شدید بطنی پس از چند دقیقه با مرگ حیوانات همراه بود. زمانی که اثرات دوزهای یکسان دیگوسکین بین دو گروه موش های صحرایی سالم و قطع نخاع مقایسه شدند ملاحظه گردید که مقادیر عددی HR و ABP در گروه سالم افزایش معنی داری در مقایسه با گروه قطع نخاع دارند. به نظر می‌رسد که کم بودن مقادیر پایه شاخص های همودینامیک قلب در گروه قطع نخاع شده در مقایسه با گروه سالم ناشی از رها شدن سیستم قلب و عروق از آثار مستقیم اعصاب خود مختار و در نتیجه حذف اثرات رفلکسی مرکزی بر روی شاخص های همودینامیک قلب است.

گلیکوزیدهای قلبی از جمله دیگوسکین دارای اندیکس درمانی کم و سمیت بالا هستند، آنها مصرف اکسیژن قلبی را افزایش می‌دهند که به نوبه خود ممکن است منجر به ایسکمی و نهایتاً آریتمی شوند (۹ و ۸) و لذا مصرف این دارو معمولاً در صورت عدم تأثیر داروهای سالم تر مورد توجه است. مطالعات اخیر در مورد مکانیسم اثر گلیکوزیدهای قلبی مخصوصاً بر روی رابطه بین کلسیم و دیژیتال استوار بوده است (۱۰ و ۱۱). در سطح مولکولی گلیکوزیدهای دیژیتال از طریق مهار آنزیم $Na^+, K^+ - ATPase$ مانع حرکت سدیم و پتاسیم از ورای غشاء سلولی شده و افزایش غلظت کلسیم آزاد در اطراف پروتئین های انقباضی را سبب می‌شوند و در نتیجه شدت واکنش بین رشته های اکتین و میوزین در سارکومر قلبی را در طی سیستم بیشتر می‌کنند. به نظر می‌رسد که این اثر مهار بر روی پمپ سدیم - پتاسیم مسئول اصلی اثر اینوتروپ مثبت دارو باشد (۱۲ و ۱۳). نتیجه خالص اثر دیگوسکین افزایش مشخصی در نیروی انقباضی قلب است. دارو با تحریک و تقویت انقباض میوکارد

دوزهای فوق فارماکولوژیک آن بر روی همودینامیک قلب هم در شرایط طبیعی و هم برای موش های صحرایی قطع نخاع شده کمک کرده و می تواند در جلوگیری از وقوع آسیب های بیشتر مفید باشد. این برنامه همچنین توانائی پیش بینی و مطالعه اثرات دیگوکسین در حضور سایر داروهای اینوتروپ مثبت را نیز دارد.

هر چند تشخیص دقیق اثر دیژیتالها بر روی نیروی انقباضی قلب مشکل است و پیشنهادات جدیدی برای مکانیسم اثر آنها ارائه گردیده است اما نرم افزار مورد استفاده در این مطالعه با ملاحظه ویژگی ها و خواص شناخته شده فارماکولوژیک دیگوکسین در دوزهای مطالعه شده قبلی، به پیش بینی رفتار و اثرات سمی

References

1. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 9th ed, International edition, Lange Medical Books 2004; pp: 204-13.
2. Spencer AP. Digoxin in heart failure. Crit Care Nurs Clin North Am 2003; 15(4): 447-52.
3. Li Saw Hee FL, Lip GY. Digoxin revisited. QJM 1998; 91(4): 259-64.
4. Haji SA, Movahed A. Update on digoxin therapy in congestive heart failure. Am Fam Physician 2000; 62(2): 409-16.
5. Campbell TJ, MacDonald PS. Digoxin in heart failure and cardiac arrhythmias. Med J Aust 2003; 179 (2): 98-102.
6. Gheorghiadu M, Adams KF, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. Circulation 2004; 109(24): 2959-64.
7. رستگار پ، سبزقیایی ع، بهراد و، نمازی س. بررسی مسمومیت با دیگوکسین در مرکز مسمومیتهای بیمارستان لقمان تهران، پنجمین کنگره سم شناسی و مسمومیتهای ایران و اولین کنگره بین المللی سم شناسی پزشکی آسیا و اقیانوسیه، قابل دسترس در آدرس اینترنتی : <http://www.irantox.org>
8. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. N Engl J Med 1986; 314(5): 290-9.
9. Corgnelli G, Sergio BD, Padrini R, Ferrari M. Present and future trends in research and clinical applications of inodilators. J Cardiovasc Pharmacol 1989; 14(suppl 8): 124-32.
10. Clark AJ. The mode of action of strophanthin upon cardiac tissues. J Pharmacol Exp Ther 1914; 5: 215-34.
11. Krayer O. A difference in cardiodecelerator action between digitoxin and digitoxigenin. Proc Soc Exp Biol Med 1944; 57: 167-70.
12. Kjeldsen K, Bundgaard H. Myocardial Na, K-ATPase and digoxin therapy in human heart failure. Ann N Y Acad Sci 2003; 986: 702-7.
13. Vella A, Gerber TC, Hayes DL, Reeder GS. Digoxin, hypercalcaemia and cardiac conduction. Postgrad Med J 1999; 75(887): 554-6.
14. Harrison TR, Leonard BW. The effect of digitalis on the cardiac output of dogs and its bearing on the action of the drug in heart disease. J Clin Invest 1926; 3(1): 1-5.

15. Cohn AE, Steele JM. Studies on the effect of the action of digitalis on the output of blood from the heart. J Clin Invest 1932; 11(5): 871-95.
16. Physicians' Desk Reference. 58th ed, New Jersey, Thomson PDR 2004; pp: 958-62.
17. Drug Facts and Comparisons. 54th ed, St. Louis, A Wolters Kluwer Co 2000; pp: 397-98.

Archive of SID

* آدرس نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی، آزمایشگاه فارماکولوژی، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۷۲۲۵۰.

najafimoslem@yahoo.com