

## **Effect of chronic administration of furosemide and thiamine on isolated heart in rat**

Mirmoeini SF<sup>1</sup>, Sarihi A<sup>1\*</sup>, Gharakhani M<sup>2</sup>, Malakooti SM<sup>1</sup>, Emam AH<sup>3</sup>, Mirazi N<sup>4</sup>

1- Neurophysiology Research Center, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, I. R. Iran.

2- Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, I. R. Iran.

3- Student Research Committee, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, I. R. Iran.

4- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Buali-Sina University, Hamedan, I. R. Iran.

Received February 12, 2012; Accepted September 5, 2012

### **Abstract:**

**Background:** Diuretics can induce thiamine deficiency which develops cardiac failure. This study aimed to examine the effect of chronic administration of thiamine and furosemide, as a most commonly used diuretic, on the mechanical activity of heart in the isolated rat heart.

**Materials and Methods:** In this experimental study, rats were divided into three groups (n=8 for each group): the control group (C) received no drug, the furosemide group (FUR) received furosemide (2 mg/Kg) daily for 53 days and the furosemide+thiamine group (FUR+THI) received furosemide (2 mg/Kg)+thiamine (70 mg/kg) daily for 53 days via drinking water. At the end of the experiment, using isolated heart, heart rate and mechanical activity were recorded during baseline and at 1 (EP1) and 5 (EP5) minutes after the addition of epinephrine to the bath.

**Results:** Heart contractility was increased in the FUR+THI group compared to the FUR and C groups at baseline and EP1. Moreover, contractility in the FUR+THI group was higher than the C group at Ep5. Contraction velocity and heart rate were increased at all three points in FUR+THI group compared to the C and FUR groups, while contraction velocity in FUR group only at EP1 and EP5 was significantly higher than the C group. Heart rate in FUR+THI group was higher than the C and FUR groups at all three points; heart rate in FUR group at baseline was significantly higher than the C group.

**Conclusion:** Co-administration of thiamine and furosemide has positive inotropic and chronotropic effects on the isolated heart, but the possible mechanisms for these effects need further research.

**Keywords:** Isolated heart, Furosemide, Thiamine, Rat, Diuretics, Heart failure

\* Corresponding Author.

**Email:** asarihi@yahoo.com

**Tel:** 0098 918 312 2098

**Fax:** 0098 811 838 0131

Conflict of Interests: *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences November, 2012; Vol. 16, No 5, Pages 390-397*

*Please cite this article as:* Mirmoeini SF, Sarihi A, Gharakhani M, Malakooti SM, Emam AH, Mirazi N. Effect of chronic administration of furosemide and thiamine on isolated heart in rat. *Feyz* 2012; 16(5): 390-7.

## تاثیر مصرف مزمن فروزماید و تیامین بر قلب ایزوله موش‌های صحرایی نر

سیده فهیمه میرمعینی<sup>۱</sup>، عبدالرحمان صریحی<sup>۲\*</sup>، محسن قراخانی<sup>۳</sup>، سید منصور ملکوتی<sup>۲</sup>، امیرحسین امام<sup>۴</sup>، ناصر میرازی<sup>۵</sup>  
خلاصه:

**سابقه و هدف:** دیورتیک‌ها با افزایش دفع تیامین سبب تضعیف قلبی می‌شوند. هدف مطالعه حاضر تعیین تاثیر مصرف مزمن تیامین و فروزماید به‌عنوان یکی از دیورتیک‌های پر مصرف بر فعالیت مکانیکی قلب به‌روش قلب جدا شده در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** گروه‌های ۸ تایی موش‌های صحرایی شامل، گروه کنترل (C)، گروه (FUR) که به‌مدت ۵۳ روز فروزماید (mg/Kg) ۲ دریافت کردند و گروه (FUR+THI) که به‌مدت ۵۳ روز فروزماید (۲ mg/Kg) + تیامین (۷۰ mg/Kg) هر دو از طریق آب نوشیدنی به‌طور روزانه دریافت کردند، وارد مطالعه شدند. در پایان ۵۳ روز با استفاده از روش قلب جدا شده، ریتم و نیروی انقباضی قلب در حالات پایه و تحریک شده توسط اپی‌نفرین در دقایق اول و پنجم (EP1, EP5) با استفاده از فیزیوگراف ثبت گردید.

**نتایج:** نیروی انقباضی حیوانات FUR+THI در حالات پایه و EP1 به‌طور معنی‌داری بیش از موش‌های C و FUR بود و در حالت EP5 نیز افزایش معنی‌داری نسبت به C نشان داد. در حالت‌های پایه و تحریک شده سرعت انقباض و ضربان قلب در گروه FUR+THI به‌طور معنی‌داری بیش از گروه‌های C و FUR بود، اما سرعت انقباضی گروه FUR تنها در حالت‌های EP1 و EP5 افزایش معنی‌داری نسبت به گروه C نشان داد. ضربان قلب موش‌های FUR در حالت پایه نسبت به C افزایش معنی‌داری نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** تیامین همراه با فروزماید اثرات اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت بر قلب جدا شده دارد، هرچند شناخت مکانیزم‌های این اثرات نیاز به مطالعات دقیق‌تری دارد.

**واژگان کلیدی:** قلب ایزوله، فروزماید، تیامین، موش صحرایی، دیورتیک‌ها، نارسایی قلبی

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۱، صفحات ۳۹۷-۳۹۰

### مقدمه

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که دیورتیک‌ها از طریق افزایش دفع تیامین سبب بروز کمبود این ویتامین در فرد مصرف‌کننده می‌گردند [۴]. تیامین یک ویتامین محلول در آب می‌باشد. با مصرف دیورتیک‌ها، ذخایر تیامین در محیط سلولی نسبتاً کم می‌شود و کمبود کلینیکی آن می‌تواند تقریباً سریع روی دهد. تعدادی از محققان با به‌کارگیری دیورتیک‌هایی مانند فروزماید مشاهده کرده‌اند که پس از هربار استفاده از این داروها دفع تیامین افزایش می‌یابد [۵]. در مطالعه دیگر نیز به‌کارگیری فروزماید در موش‌های آزمایشگاهی بعد از چهار هفته منجر به کمبود تیامین گردید [۶]. محققین نشان داده‌اند، شش هفته کاربرد تیامین، کسر تخلیه را در بیماران مبتلا به CHF که دوزهای بالایی از فروزماید را دریافت می‌کردند تا ۲۲ درصد افزایش می‌دهد [۴]. هم‌چنین، در تحقیقات دیگری بر روی موش‌های مبتلا به کمبود تیامین و بررسی مکانیک انقباضی عضله قلب نشان داده شد که کمبود ۵۳ روزه تیامین سبب کاهش سرعت انقباض عضله قلبی در مناسب‌ترین طول عضله بر اساس منحنی طول-نیروی انقباضی می‌شود [۹-۷]. به این ترتیب با توجه به اثر فروزماید بر دفع تیامین و نیز با توجه به مصرف فراوان این دارو و نیز یافته‌های متناقض در مورد اثرات مستقیم و غیر مستقیم آن بر روی وضعیت اینوتروپ و کرونوتروپ قلب،

نارسایی قلبی (CHF) یکی از اختلالات قلبی-عروقی شایع است که بروز و شیوع آن در حال افزایش می‌باشد. کاهش توان پمپ قلبی در این نارسایی در نهایت منجر به تجمع غیر طبیعی مایع و خیز بافتی می‌گردد [۱]. برای کنترل احتباس آب و نمک عموماً از دیورتیک‌ها استفاده می‌شود. یک دسته از دیورتیک‌ها، دیورتیک‌های موثر بر قوس هنله می‌باشند که از آن جمله فروزماید را می‌توان نام برد [۲]. دیورتیک‌های موثر بر قوس هنله با بلوکه کردن پروتئین مبادله‌گر در غشای سلول‌های دیواره لوله‌های نفرونی بازجذب سدیم، پتاسیم و کلر در بازوی ضخیم لوله صعودی قوس هنله را به‌صورت برگشت پذیر مهار می‌کنند [۳،۲].

<sup>۱</sup> دکتری حرفه‌ای پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان  
<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان  
<sup>۳</sup> استادیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان  
<sup>۴</sup> دانشجوی دوره دکتری حرفه‌ای پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان  
<sup>۵</sup> دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه بوعلی سینا همدان

### \* نشانی نویسنده مسئول:

همدان، خیابان شهید فهیمه، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی

تلفن: ۰۹۱۸ ۳۱۲۲۰۹۸ | دورنویس: ۰۸۱۱ ۸۳۸۰۱۳۱

پست الکترونیک: asarihi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۲۴ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۱/۶/۱۵

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر مصرف طولانی مدت فروزماید و تیمامین بر قلب جدا شده موش صحرایی انجام شده است.

### مواد و روش‌ها

برای انجام این مطالعه تجربی از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی (Rat) نر نژاد ویستار خریداری شده از انستیتو رازی تهران و در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای  $22 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. سپس موش‌ها به‌طور تصادفی به‌شرح زیر به سه گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه C (کنترل): هیچ دارویی دریافت نکردند. گروه FUR (فروزماید): از طریق ظرف آب روزانه ۲ mg/kg فروزماید به مدت ۵۳ روز دریافت کردند [۹،۸]. گروه FUR+THI (فروزماید+ تیمامین): از طریق ظرف آب روزانه ۲ mg/kg فروزماید و ۷۰ mg/kg تیمامین به مدت ۵۳ روز دریافت کردند [۸-۱۱]. پس از طی دوره تیمار و در روز آزمایش موش‌ها توسط دی اتیل اتر بیهوش شدند. حدود یک دقیقه بعد موش به مرحله‌ی اول بیهوشی رسید. قبل از بیهوشی عمیق قلب سریع جدا شده و به محفظه‌ی داخلی حمام قلب ایزوله حاوی محلول کریس رینگر (KRS) اکسیژنه در دمای ۳۷ درجه منتقل شد [۱۳،۱۲]. تمام مراحل مطالعه و کار با حیوان آزمایشگاهی از جمله شرایط نگهداری، بیهوشی و جراحی طبق دستورالعمل‌های بین‌المللی از جمله موسسه ملی بهداشت آمریکا و با تایید کمیته اخلاق دانشگاه انجام شد. ترکیبات محلول کریس رینگر (KRS) بر حسب میلی-مولار در لیتر عبارت بود از:

$KCl=4/2$ ,  $NaCl=118$ ,  $KH_2PO_4=1/2$ ,  $MgSO_4=1/2$ ,  
 $CaCl_2=2/5$ ,  $NaHCO_3=2/5$ ,  $C_6H_{12}O_6=11$ ,  $pH=7/4$

پیش از منتقل نمودن قلب به حمام کپسول کاربوژن حاوی ۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد دی‌اکسید کربن به محفظه‌ی استوانه‌ای حمام بافت وصل شد و محلول KRS داخل محفظه را اکسیژنه می‌کرد و در طول ثبت نتایج نیز اکسیژن دهی هم‌چنان ادامه داشت. قلب موش‌ها از ناحیه نوک به میله‌ی ثابت داخل حمام وصل شد و از طرف قاعده نیز از طریق گیره به ترانسدیوسر کششی که از طریق رابط به کوپلر مخصوص که در روی فیزیوگراف متصل بود، وصل شد. با انجام کالیبراسیون دامنه قلم ۱۰ میلی‌متر به‌ازای هر گرم تنظیم شد [۱۳،۱۲]. فعالیت قلب در این حالت (پایه) ثبت گردید. سپس به حمام به میزان (۵-۱۰) مولار اپی‌نفرین اضافه گردید و در وضعیت تحریک شده فعالیت قلب در دقایق اول و پنجم پس از اضافه نمودن اپی‌نفرین ثبت شد [۱۴-۱۳].

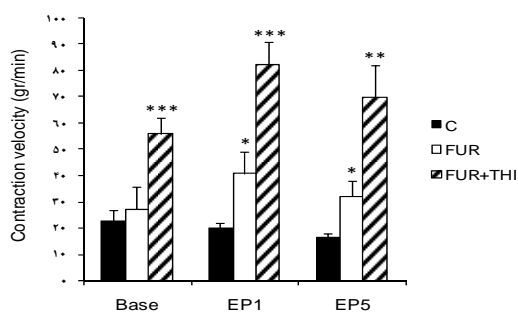
[۱۲]. گراف‌های ثبت شده جهت استخراج پارامترهای مورد نظر مورد استفاده قرار گرفت [۱۵]. نتایج مربوط به هر یک از گروه‌های سه‌گانه در وضعیت‌های پایه و تحریک شده متعاقب اضافه کردن اپی‌نفرین در دقایق ۱ و ۵ با استفاده از آزمون Repeated measure ANOVA مورد مقایسه قرار گرفت و سپس با استفاده از آزمون متعاقب توکی تفاوت بین گروه‌ها در هر یک از حالت‌ها نیز مقایسه شد. معیار اختلاف بین داده‌ها با لحاظ  $P < 0/05$  به‌عنوان معنی‌دار تلقی گردید.

### نتایج

اثرات اپی‌نفرین مصرف مزمن فروزماید همراه با تیمامین بر قلب جدا شده:

نمودار شماره ۱ نیروی انقباضی قلب در حالت‌های پایه و تحریک شده را در گروه‌های آزمایشی نشان می‌دهد. نیروی انقباضی قلب در گروه‌های کنترل و FUR در حالت پایه و تحریک شده در محدوده ۲ تا ۲/۵ گرم قرار داشت و در گروه FUR+THI برای حالت پایه  $7/08 \pm 0/85$  و برای حالت‌های تحریک شده EP1 و EP5 به‌ترتیب  $7/75 \pm 1/62$  و  $4/93 \pm 1/04$  بود. آزمون Repeated measure ANOVA بر روی نیروی انقباضی در سه بار اندازه‌گیری در هر گروه تفاوت معنی‌دار سه گروه را نشان داد ( $P < 0/001$ ). هم‌چنین، در هر سه گروه بین حالت‌های سه‌گانه پایه و تحریک شده تفاوت معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/01$ ). نتایج آزمون متعاقب توکی در مقایسه هر حالت بین گروه‌های سه‌گانه به‌شرح زیر بود: نیروی انقباضی قلب در وضعیت پایه در گروه FUR تفاوت معنی‌داری با گروه C نشان نداد. اما گروه FUR+THI افزایش معنی‌داری را در نیروی انقباضی قلب نسبت به گروه C نشان داد ( $P < 0/001$ ). هم‌چنین، گروه FUR+THI نیروی انقباضی بیشتری را نسبت به گروه FUR نشان داد ( $P < 0/001$ ). این نتایج نشان می‌دهد مصرف مزمن فروزماید به تنهایی اثری بر نیروی انقباضی قلب در حالت پایه و در وضعیت ایزوله ندارد، اما فروزماید همراه با تیمامین اثر تقویتی بر نیروی انقباضی قلب دارد. نیروی انقباضی قلب در وضعیت EP1 در گروه FUR تفاوت معنی‌داری با گروه C نشان نداد. اما در گروه FUR+THI افزایش معنی‌داری در نیروی انقباض قلب نسبت به گروه C مشاهده شد ( $P < 0/001$ ). هم‌چنین، گروه FUR+THI نیروی انقباضی بیشتری را نسبت به گروه FUR نشان داد ( $P < 0/001$ ). این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید به تنهایی اثری بر نیروی انقباضی قلب در حالت تحریک با اپی‌نفرین و در وضعیت ایزوله ندارد، اما

مصرف مزمن فروزماید در قلب جدا شده چنین اثری ندارد. مقایسه نتایج مربوط به سرعت انقباض قلب در حالت‌های EP1 و EP5 در هر گروه نشان می‌دهد که ۵ دقیقه پس از تزریق اپی-نفرین تنها در گروه C اثر تحریکی اپی-نفرین حذف شده و سرعت انقباض کاهش یافت ( $P < 0.01$ ). اما در گروه‌های FUR و FUR+THI کاهش معنی‌داری مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهد مصرف مزمن فروزماید به تنهایی و یا همراه با تیامین سبب جلوگیری از حذف تاثیر تحریکی اپی-نفرین بر توسعه نیروی انقباضی قلب ۵ دقیقه پس از مصرف آن شده و مدت اثر آن را طولانی می‌کند.



نمودار شماره ۲- مقایسه شیب منحنی انقباضی (سرعت انقباض) قلب در گروه‌های FUR، FUR+THI و C در حالات پایه و دقیقه اول و پنجم پس از اضافه نمودن اپی-نفرین

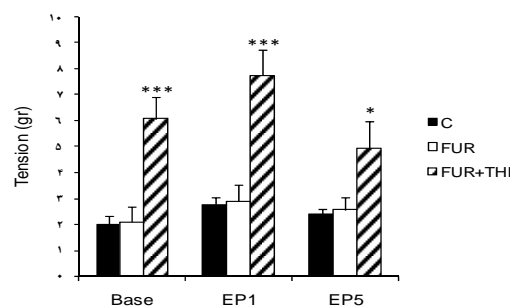
\*  $P < 0.05$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

\*\*  $P < 0.01$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

\*\*\*  $P < 0.001$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

نتایج آزمون متعاقب توکی در مقایسه هر حالت بین گروه‌های سه-گانه به شرح زیر بود: سرعت انقباض قلب در وضعیت پایه در گروه FUR ( $27/31 \pm 8/5$ ) تفاوت معنی‌داری با گروه C ( $22/85 \pm 6/12$ ) نشان نداد. اما گروه FUR+THI ( $55/85 \pm 7/22$ ) افزایش معنی‌داری را در سرعت انقباض قلب نسبت به گروه C نشان داد ( $P < 0.01$ ). هم‌چنین، گروه FUR+THI سرعت انقباضی بیشتری را نسبت به گروه FUR نشان داد ( $P < 0.05$ ). این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید به تنهایی اثری بر توسعه نیروی انقباضی قلب در حالت پایه و در وضعیت ایزوله ندارد، اما فروزماید همراه با تیامین سبب تقویت انتشار تحریک و توسعه نیروی انقباضی قلب می‌شود. سرعت انقباض قلب در وضعیت EP1 در گروه FUR ( $40/73 \pm 8/4$ ) افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه C ( $20/22 \pm 1/77$ ) نشان داد ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین، گروه FUR+THI ( $82/44 \pm 8/8$ ) افزایش معنی‌داری در سرعت انقباض قلب نسبت به گروه C ( $P < 0.001$ ) و نیز گروه

فروزماید همراه با تیامین اثر تقویتی بر نیروی انقباضی قلب در وضعیت تحریک شده دارد. نیروی انقباضی قلب در وضعیت EP5 در گروه FUR تفاوت معنی‌داری با گروه C نشان نداد. اما در گروه FUR+THI نیروی انقباضی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه C بود ( $P < 0.05$ ). هم‌چنین گروه‌های FUR+THI، FUR تفاوت معنی‌داری را در مقایسه نشان ندادند. این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید به تنهایی و یا همراه با تیامین اثری بر تاثیر تحریکی اپی-نفرین بر نیروی انقباضی قلب ندارد.



نمودار شماره ۱- مقایسه نیروی انقباضی قلب در گروه-

های FUR، FUR+THI و C درحالت‌های پایه و دقیقه اول و

پنجم پس از اضافه نمودن اپی-نفرین

\*  $P < 0.05$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

\*\*\*  $P < 0.001$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

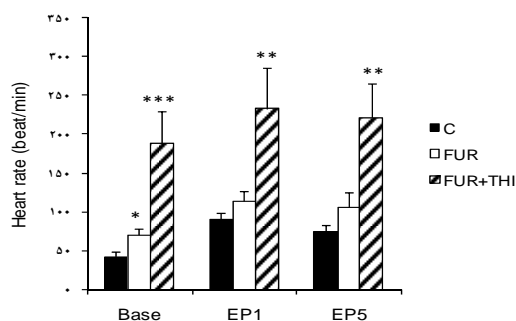
اثرات مصرف مزمن فروزماید همراه با تیامین بر سرعت انقباض در قلب جدا شده:

نمودار شماره ۲ نتایج مربوط به شیب منحنی انقباضی (سرعت انقباض) در حالت‌های پایه و تحریک شده را در گروه-های آزمایشی نشان می‌دهد. آزمون Repeated measure ANOVA بر روی سرعت انقباض در سه بار اندازه‌گیری در هر گروه تفاوت معنی‌دار سه گروه را نشان داد ( $P < 0.001$ ). هم‌چنین در هر سه گروه بین حالت‌های سه‌گانه پایه و تحریک شد تفاوت معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0.001$ ). و نیز برهمکنش بین زمان و گروه نیز نشان داده شد ( $P < 0.01$ ). مقایسه نتایج مربوط به سرعت انقباض در حالت‌های پایه و EP1 در هر گروه نشان می‌دهد که در گروه‌های C و FUR متعاقب تحریک قلب توسط اپی-نفرین در دقیقه اول افزایش معنی‌داری در سرعت انقباض قلب ایجاد نمی‌شود. اما در گروه FUR+THI اپی-نفرین در همان دقیقه اول سبب افزایش معنی‌دار سرعت انقباض قلب می‌شود ( $P < 0.01$ ). این نتایج نشان می‌دهد مصرف مزمن فروزماید همراه با تیامین سبب افزایش سرعت انقباض در حضور اپی-نفرین می‌شود، در حالی که اپی-نفرین به تنهایی و یا اپی-نفرین همراه با

FUR نشان داد ( $P < 0/01$ ). این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید به تنهایی و نیز همراه با تیامین سبب افزایش سرعت و توسعه نیروی انقباضی قلب در وضعیت تحریک شده توسط اپی نفرین می‌شود. سرعت انقباض قلب در وضعیت EP5 همانند EP1 در گروه FUR ( $32/21 \pm 5/76$ ) افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه C ( $16/48 \pm 1/31$ ) نشان داد ( $P < 0/05$ ). هم-چنین، گروه FUR+THI ( $69/98 \pm 12/29$ ) افزایش معنی‌داری در سرعت انقباض قلب نسبت به گروه C ( $P < 0/001$ ) و نیز گروه FUR 5 دقیقه پس از اضافه نمودن اپی نفرین نشان داد ( $P < 0/05$ ).

اثرات کرونوتروپیک مصرف مزمن فروزماید همراه با تیامین در قلب جدا شده:

نمودار شماره 3 نتایج مربوط به ریتم ضربان قلب در حالت‌های پایه و تحریک شده در گروه‌های آزمایشی را نشان می‌دهد. آزمون Repeated measure ANOVA بر روی ضربان قلب در سه بار اندازه‌گیری در هر گروه تفاوت معنی‌دار سه گروه را نشان داد ( $P < 0/001$ ). هم‌چنین، در هر سه گروه بین حالت‌های سه گانه پایه و تحریک شده تفاوت معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/001$ ). و نیز برهمکنش بین زمان و گروه نشان داده نشد ( $P > 0/05$ ). مقایسه نتایج مربوط به ضربان قلب در حالت‌های پایه و EP1 در هر گروه نشان می‌دهد که در گروه‌های C و FUR متعاقب تحریک قلب توسط اپی نفرین در دقیقه اول افزایش چشمگیری در نیروی انقباض قلب ایجاد می‌شود. در گروه C: ( $P < 0/001$ ) در گروه FUR نیز ( $P < 0/001$ ). اما در گروه FUR+THI افزایش معنی‌داری در ضربان متعاقب تحریک توسط اپی نفرین مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید همراه با تیامین سبب حذف اثر تحریکی اپی-نفرین بر ضربان قلب می‌شود، درحالی‌که فروزماید به تنهایی چنین اثری ندارد. مقایسه نتایج مربوط به ضربان قلب در حالت‌های EP1 و EP5 در هر گروه نشان می‌دهد که 5 دقیقه پس از تزریق اپی نفرین در گروه C اثر تحریکی اپی نفرین حذف و ضربان قلب کاهش یافت. اما در گروه‌های FUR و FUR+THI کاهش معنی‌داری مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید به تنهایی و یا همراه با تیامین سبب جلوگیری از حذف تاثیر تحریکی اپی نفرین بر ضربان قلب 5 دقیقه پس از مصرف آن شده و مدت اثر آن را طولانی می‌کند. نتایج آزمون متقاب توکی در مقایسه هر حالت بین گروه‌های سه گانه به شرح زیر بود: ضربان قلب در وضعیت پایه در گروه‌های



نمودار شماره 3- مقایسه ضربان قلب در گروه‌های FUR+THI، FUR، C، در حالات پایه و دقیقه اول و پنجم پس از اضافه نمودن اپی نفرین

- \*  $P < 0/05$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل
- \*\*  $P < 0/01$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل
- \*\*\*  $P < 0/001$  تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

#### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف تیامین همراه فروزماید دارای اثر اینوتروپ مثبت بر کار قلب می‌باشد که با مطالعاتی که توسط Shinozaki انجام گرفته مطابقت دارد. Shinozaki نشان داد که برخی از مشتقات تیامین دارای اثر

اثرات کرونوتروپیک مصرف مزمن فروزماید همراه با تیامین در قلب جدا شده:

نمودار شماره 3 نتایج مربوط به ریتم ضربان قلب در حالت‌های پایه و تحریک شده در گروه‌های آزمایشی را نشان می‌دهد. آزمون Repeated measure ANOVA بر روی ضربان قلب در سه بار اندازه‌گیری در هر گروه تفاوت معنی‌دار سه گروه را نشان داد ( $P < 0/001$ ). هم‌چنین، در هر سه گروه بین حالت‌های سه گانه پایه و تحریک شده تفاوت معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/001$ ). و نیز برهمکنش بین زمان و گروه نشان داده نشد ( $P > 0/05$ ). مقایسه نتایج مربوط به ضربان قلب در حالت‌های پایه و EP1 در هر گروه نشان می‌دهد که در گروه‌های C و FUR متعاقب تحریک قلب توسط اپی نفرین در دقیقه اول افزایش چشمگیری در نیروی انقباض قلب ایجاد می‌شود. در گروه C: ( $P < 0/001$ ) در گروه FUR نیز ( $P < 0/001$ ). اما در گروه FUR+THI افزایش معنی‌داری در ضربان متعاقب تحریک توسط اپی نفرین مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید همراه با تیامین سبب حذف اثر تحریکی اپی-نفرین بر ضربان قلب می‌شود، درحالی‌که فروزماید به تنهایی چنین اثری ندارد. مقایسه نتایج مربوط به ضربان قلب در حالت‌های EP1 و EP5 در هر گروه نشان می‌دهد که 5 دقیقه پس از تزریق اپی نفرین در گروه C اثر تحریکی اپی نفرین حذف و ضربان قلب کاهش یافت. اما در گروه‌های FUR و FUR+THI کاهش معنی‌داری مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید به تنهایی و یا همراه با تیامین سبب جلوگیری از حذف تاثیر تحریکی اپی نفرین بر ضربان قلب 5 دقیقه پس از مصرف آن شده و مدت اثر آن را طولانی می‌کند. نتایج آزمون متقاب توکی در مقایسه هر حالت بین گروه‌های سه گانه به شرح زیر بود: ضربان قلب در وضعیت پایه در گروه‌های

اثرات کرونوتروپیک مصرف مزمن فروزماید همراه با تیامین در قلب جدا شده:

نمودار شماره 3 نتایج مربوط به ریتم ضربان قلب در حالت‌های پایه و تحریک شده در گروه‌های آزمایشی را نشان می‌دهد. آزمون Repeated measure ANOVA بر روی ضربان قلب در سه بار اندازه‌گیری در هر گروه تفاوت معنی‌دار سه گروه را نشان داد ( $P < 0/001$ ). هم‌چنین، در هر سه گروه بین حالت‌های سه گانه پایه و تحریک شده تفاوت معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/001$ ). و نیز برهمکنش بین زمان و گروه نشان داده نشد ( $P > 0/05$ ). مقایسه نتایج مربوط به ضربان قلب در حالت‌های پایه و EP1 در هر گروه نشان می‌دهد که در گروه‌های C و FUR متعاقب تحریک قلب توسط اپی نفرین در دقیقه اول افزایش چشمگیری در نیروی انقباض قلب ایجاد می‌شود. در گروه C: ( $P < 0/001$ ) در گروه FUR نیز ( $P < 0/001$ ). اما در گروه FUR+THI افزایش معنی‌داری در ضربان متعاقب تحریک توسط اپی نفرین مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید همراه با تیامین سبب حذف اثر تحریکی اپی-نفرین بر ضربان قلب می‌شود، درحالی‌که فروزماید به تنهایی چنین اثری ندارد. مقایسه نتایج مربوط به ضربان قلب در حالت‌های EP1 و EP5 در هر گروه نشان می‌دهد که 5 دقیقه پس از تزریق اپی نفرین در گروه C اثر تحریکی اپی نفرین حذف و ضربان قلب کاهش یافت. اما در گروه‌های FUR و FUR+THI کاهش معنی‌داری مشاهده نشد. این نتایج نشان می‌دهند مصرف مزمن فروزماید به تنهایی و یا همراه با تیامین سبب جلوگیری از حذف تاثیر تحریکی اپی نفرین بر ضربان قلب 5 دقیقه پس از مصرف آن شده و مدت اثر آن را طولانی می‌کند. نتایج آزمون متقاب توکی در مقایسه هر حالت بین گروه‌های سه گانه به شرح زیر بود: ضربان قلب در وضعیت پایه در گروه‌های

جمله عملکرد اتصالات محکم و صفحات بینایی و نیز عملکرد پروتئین‌های انقباضی و آنزیم میوزین ATP -آز بستگی دارد که بررسی‌های دقیق‌تری جهت مطالعه اثر فروزماید و تیامین بر روندهای بیوشیمیایی تارهای ماهیچه‌ای قلب و ویژگی‌های این تارها ضروری به نظر می‌رسد. هم‌چنین، نتایج ما نشان می‌دهند مصرف تیامین همراه با فروزماید دارای اثر کرونوتروپ مثبت بر کار قلب می‌باشد. هرچند مطالعات محدودی تأثیرات این داروها را بر ریتم ضربان قلب بررسی نموده‌اند، نتایج این بخش از مطالعه با بررسی انجام شده توسط Shinozaki [۱۶] از جهاتی مطابقت دارد. وی نشان داده است برخی از مشتقات تیامین دارای اثر کرونوتروپ منفی بر کار قلب می‌باشند. ما نیز مشاهده کردیم که در حالت پایه ضربان قلب موش‌ها در گروه FUR افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد که به فرض کاهش تیامین در این گروه با مطالعات قبلی مطابقت دارد. از طرف دیگر افزایش ضربان قلب در گروه FUR+THI نسبت به گروه FUR با مطالعات قبلی هم‌خوانی ندارد، چرا که در گروهی که تیامین به همراه فروزماید دریافت کرده‌اند انتظار کاهش ضربان را به علت اثر کرونوتروپیک منفی تیامین داشتیم و نتایج به دست آمده از این طریق قابل توجیه نمی‌باشد. در ورزشکارانی که ورزش‌های آئروبیک را انجام می‌دهند تیامین سبب افزایش ضربان قلب می‌شود [۲۰]. که نتایج تغییرات ضربان قلب گروه FUR+THI با این یافته‌ها مطابقت دارد، هر چند بررسی حاضر در قلب جدا شده و در غیاب عوامل خارجی موثر در کنترل ضربان قلب انجام شده است. شواهد مستقیم یا غیر مستقیم دیگری در این زمینه موجود نمی‌باشد و بررسی‌های تکمیلی لازم است. گروه فروزماید در وضعیت EP1 و EP5 افزایش معنی‌داری از نظر تعداد ضربان نسبت به گروه C نشان نداد. نتیجه‌گیری می‌شود کمبود تیامین ناشی از دریافت فروزماید در حالت پایه اثر کرونوتروپ مثبت بر کار قلب دارد در حالی که در دقایق اول و پنجم پس از تزریق اپی‌نفرین اثر کرونوتروپ خاصی بر فعالیت قلب ندارد. این مورد می‌تواند ناشی از تضعیف اثر تحریکی اپی‌نفرین بر ضربان قلب در حضور فروزماید باشد که نیازمند بررسی‌های بیشتری است. علاوه بر این شواهد غیر مستقیمی اثرات طولانی مدت فروزماید و نیز تیامین را بر گیرنده‌های آدرنالین پیشنهاد نموده‌اند که احتمالاً اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک این ترکیبات در وضعیت پایه و به خصوص در حالت تحریک شده در تحقیق حاضر از این طریق بوده است [۲۲،۲۱]. یافتن اثرات مستقیم و مکانیزم تأثیرات نیازمند انجام بررسی‌های دقیق‌تری باشد.

اینوتروپ مثبت می‌باشند [۱۶]. نتایج ما نشان داد گروه FUR در حالت‌های پایه و تحریک شده از جهت حداکثر نیروی انقباضی اثری ندارد، اما سرعت انقباض در این گروه در وضعیت تحریک شده بیش از گروه کنترل می‌باشد. نتایج این مطالعه با مطالعات انجام شده توسط Leslie و Gheorghiad [۸] Saif [۱۷] و Seligman و همکاران [۱۸] از جهت اثرات فروزماید بر نیروی انقباضی هم‌خوانی ندارد. این اختلاف در نتایج ممکن است به دلایل زیر باشد: اولاً، در مطالعات مذکور درمان با فروزماید به مدت طولانی ممکن است با کمبود علامت‌دار تیامین از طریق ادرار همراه بوده باشد که در مطالعه حاضر کمبود تیامین پس از مصرف مزمن فروزماید اندازه‌گیری نشد. ثانیاً، در مطالعه حاضر از روش قلب ایزوله استفاده شده که در آن کلیه عوامل شیمیایی، نورونی و هورمونی موثر بر کار قلب حذف شده است که از مزایای این روش می‌باشد، در صورتی که در مطالعات فوق‌الذکر [۱۸،۱۷،۸] عوامل ذکر شده می‌توانند اثرات کنترلی خود را اعمال کنند و بدین ترتیب اثرات اینوتروپ آن عوامل از بروز اثرات فروزماید جلوگیری کرده است. لذا، پیشنهاد می‌شود بررسی‌های دقیق‌تر دیگری با دخالت دادن سایر عوامل درگیر در روندهای کنترلی قلب در این زمینه انجام گیرد. بر اساس نتایج این مطالعه، مصرف تیامین همراه با فروزماید سبب افزایش سرعت انقباضی قلب می‌شود که موید یافته‌های Shinozaki [۱۶] می‌باشد. با توجه به اینکه در حالت پایه گروه FUR تفاوت معنی‌داری از نظر سرعت انقباض قلب با گروه C ندارد، اما در وضعیت EP1 و EP5 سرعت انقباضی در گروه FUR به‌طور معنی‌داری بیش از گروه C بود، می‌توان نتیجه گرفت که کمبود تیامین ناشی از مصرف فروزماید در حالت پایه تأثیر خاصی بر سرعت منحنی انقباض قلب ندارد، اما در حالت تحریک شده توسط اپی‌نفرین باعث افزایش شیب منحنی انقباضی می‌شود که با برخی مطالعات قبلی [۱۹،۱۰،۹] هم‌خوانی ندارد. در مطالعات مذکور بعد از یک دوره ۵۳ روزه کمبود تیامین کاهش در سرعت انقباض مشاهده شده است. البته نتایج مطالعات Cohen و همکاران [۱۰] و نیز Hauschildt و همکاران [۱۹] از این جهت که در این دو مطالعه از قلب جدا شده استفاده شده است، قابل مقایسه با مطالعه حاضر می‌باشد. از طرف دیگر در این دو مطالعه اخیر کمبود تیامین به‌طور تجربی ایجاد شده اما در مطالعه ما هدف بررسی اثرات مصرف مزمن فروزماید بر قلب ایزوله صرف‌نظر از ایجاد و یا عدم ایجاد احتمالی کمبود تیامین و میزان کمبود ایجاد شده بوده است. از سوی دیگر سرعت انقباض به ویژگی‌های تارهای ماهیچه‌ای قلب در انتقال و هدایت تحریک از

## نتیجه گیری

این داروها می‌تواند اثرات مفیدی بر کار قلب در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب داشته باشد، هر چند انجام مطالعات تکمیلی در این زمینه ضروری است.

## تشکر و قدردانی

این مقاله پایان‌نامه دانشجویی بوده و بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان و گروه فیزیولوژی که امکانات انجام آن را فراهم نمودند، سپاسگزاری می‌نمایم.

در مجموع می‌توان گفت مصرف تیامین همراه با فروزماید اثر اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت بر کار قلب دارد. مصرف فروزماید به تنهایی اثر اینوتروپ بر فعالیت قلب در وضعیت پایه ندارد، اما در وضعیت تحریک شده سبب افزایش سرعت انقباض می‌شود. همچنین، فروزماید دارای اثر کرونوتروپ مثبت در حالت پایه بوده، اما در وضعیت تحریک شده توسط اپی‌نفرین اثر کرونوتروپیک ندارد. به‌طور کلی با توجه به مصرف گسترده دیورتیک‌ها از جمله فروزماید به‌نظر می‌رسد تجویز تیامین به‌همراه

## References:

- [1] Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 60-228.
- [2] Ravnan SL, Ravnan MC, Deedwania PC. Pharmacotherapy in congestive heart failure: diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2002; 8(2): 80-5.
- [3] Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, Thandavarayan RA, Palaniyandi SS, Yamaguchi K, et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(3): 649-59.
- [4] Wilcox CS. Do diuretics cause thiamine deficiency? *J Lab Clin Med* 1999; 134(3): 192-3.
- [5] Keith ME, Walsh NA, Darling PB, Hanninen SA, Thirugnanam S, Leong-Poi H, et al. B-vitamin deficiency in hospitalized patients with heart failure. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(8): 1406-10.
- [6] Lubetsky A, Winaver J, Seligmann H, Olchovsky D, Almog S, Halkin H, et al. Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics, and volume load. *J Lab Clin Med* 1999; 134(3): 232-7.
- [7] da Cunha S, Cunha Bastos J, Salles JB, Silva MC, Cunha Bastos VL, Mandarim-de-Lacerda CA. Cardiac alterations in furosemide-treated thiamine-deprived rats. *J Card Fail* 2007; 13(9): 774-84.
- [8] Leslie D, Gheorghide M. Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure? *Am Heart J* 1996; 131(6): 1248-50.
- [9] Brady JA, Roch CL, Horneffer MR. Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure. *J Am Diet Assoc* 1995; 95(5): 541-4.
- [10] Cohen EM, Abelmann WH, Messer JV, Bing HL. Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental thiamine deficiency. *Am J Physiol* 1976; 231(5): 1390-4.
- [11] Song DK, Jang Y, Kim JH, Chun KJ, Lee D, Xu Z. Polyphenol (-)-Epigallocatechin Gallate during Ischemia Limits Infarct Size Via Mitochondrial K(ATP) Channel Activation in Isolated Rat Hearts. *J Korean Med Sci* 2010; 25(3): 380-6.
- [12] Naderi R, Imani A, Faghihi M, Moghimian M. Phenylephrine Induces Early and Late Cardioprotection Through Mitochondrial Permeability Transition Pore in the Isolated Rat Heart. *J Surg Res* 2010; 164(1): e37-42.
- [13] Neethling WM, Hodge AJ. The effect of diazepam on myocardial function and coronary vascular tone after endotoxemia in the isolated rat heart model. *Inflamm Res* 2010; 59: 907-13.
- [14] Costa VM, Silva R, Tavares LC, Vitorino R, Amado F, Carvalho F, et al. Adrenaline and reactive oxygen species elicit proteome and energetic metabolism modifications in freshly isolated rat cardiomyocytes. *Toxicology* 2009; 260(1-3): 84-96.
- [15] Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005; 65(1): 8-9.
- [16] Shinozaki H. Cardiac action of thiamine derivatives in guinea pig atria. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1976; 22(1): 29-34.
- [17] Saif MW. Is there a role for thiamine in the management of congestive heart failure? *South Med J* 2003; 96(1): 114-5.
- [18] Seligman H, Halkin H, Rauch Fleisch S, Kaufmann N, Motro M, Vered Z, et al. Thiamin deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *Am J Med* 1992; 93 (6): 705-6.
- [19] Hauschildt S, Tan CH, Hall A, Olson RE. The effect of thiamine deficiency upon contractility and metabolism of the isolated perfused rat heart. *Int J Vitm Nutr* 1973; 43(4): 416-25.
- [20] Bautista-Hernández VM, López-Ascencio R, Del Toro-Equihua M, Vásquez C. Effect of thiamine pyrophosphate on levels of serum lactate, maximum oxygen consumption and heart rate in

اثرات قلبی مصرف مزمن فروزماید و تیامین، ...

athletes performing aerobic activity. *J Int Med Res* 2008; 36(6): 1220-6.

[21] Grassi G, Turri C, Seravalle G, Bertinieri G, Pierini A, Mancia G. Effects of chronic clonidine administration on sympathetic nerve traffic and baroreflex function in heart failure. *Hypertension*

2001; 38(2): 286-91.

[22] Kawasaki H, Nakamura S, Takasaki K. Furosemide inhibits the centrally-mediated pressure response to clonidine in conscious, normotensive rats. *Br J Pharmacol* 1991; 104(3): 629-32.