

بررسی اثر فلواکستین بر روی مسمومیت ناشی از اوایاپین در

دهیلز مجزای خوکجه هندی

دکتر عباس پوستی^۱، دکتر گلرخ ملیحی^۲

خلاصه

سایقه و هدف: فلواکستین یک داروی ضد افسردگی از نوع سهار کننده اختصاصی بازجذب سروتوپین می‌باشد. از انعصاری که فلواکستین می‌تواند از برادراتی کارده، ضد اریتمی و بر راریتمی داشته باشد، این مطالعه به منظور تعیین اثر فلواکستین بر روی اریتمی‌های ناشی از اوایاپین در دهیلز مجزای خوکجه هندی نجام گرفت.

مواد و روشها: خوکجه‌های هندی از هر دو جنس با وزن ۳۵۰-۶۱۰ گرم انتخاب شدند. سپس دهیلز قلب آنها به طور کامل از بطن جدا گردید. ۳۲ دهیلز (۱۶ دهیلز از هر جنس) در چهار گروه: شاهد، فلواکستین، اوایاپین و اوایاپین همراه با فلواکستین قرار گرفت. هر دهیلز ۲۰ دقیقه در محلول کربن تغیر یافته اکسیژن قرار داده شد. سپس هر کدام از داروها به معjet اضافه و بیست دقیقه بعد تعداد یونهای موجود در بافت دهیلز اندازه گیری شد.

یافته‌ها: فلواکستین (۷ میلی گرم / میلی لیتر) باعث افزایش موقعیتی بیرونی القاضی (حداکثر ۴ دقیقه) شد. ولی سرانجام به طور متخصص جوچ کاهش بیرونی القاضی و تعداد ضربان‌های دهیلز مجزا گردید. اوایاپین (۱۷۲ میکروگرم / میلی لیتر) به تهایی پس از ۹۵ دقیقه باعث بررس اریتمی دهیلز گشت و به طور متوسط بسیار (۱۶ دقیقه) محرر به مسمومیت کامل، آبستوتی و وقفه دهیلز شد. با تجویز قلیل فلواکستین از ۱۶ دقیقه محرر به مسمومیت کامل، آبستوتی و وقفه دهیلز شد. مدت زندگانی (p^c<0.05)، مدت زندگانی دهیلز نیز به بین از ۱۶ دقیقه (p<0.05). اندازه گیری یونی بافت دهیلز نشان داد که اوایاپین به تهایی نیز به طور معنی داری یون سدیم گردید ولی روی یون بناسیم و افزایش کلیم اثر را صحنی نشان نداد. فلواکستین به تهایی را اصلاح و به حد طبیعی باز گرداند.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: بدین ترتیب نشان داده شد که اولاً فلواکستین دارای سک اثر مستقیم اینزوکترونی نوعی صفحی روی دهیلز مجزا می‌باشد که احتمالاً ناشی از همان کاتالیزی متدیم و کلیم است، ثانیاً ممکن است از مسمومیت و اریتمی ناشی از اوایاپین در دهیلز خوکجه هندی جلوگیری کند که شاید از راه تسبیت غشای سلولی و جلوگیری از تغییرات یونی مربوط به اوایاپین در روی دهیلز بوده و یا به عبارت دیگر، سک اثر شبکه کینیدین عاقله باشد.

کلمات کلیدی: فلواکستین، دهیلز مجزای خوکجه هندی، کروتوتروپوئیم، اینزوکلیم، مهار کننده اختصاصی، بازجذب سروتوپین

۱-دانشگاه علوم پزشکی قم‌ان - گروه فارماکولوژی

۲-دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه فارماکولوژی

ناشی از سمیت اوایلین می باشد. در ضمن ، برای بهتر روشن شدن مکانیسم اثر این دارو اندازه گیری یونهای سدیم ، کلسیم و پتاسیم بافت دهلیز نیز به عمل آمد.

مواد و روشها

خوکچه هندی از هر دو جنس با وزن ۳۵۰-۶۰۰ گرم انتخاب شد. حیوان با اتر بیهوده و قلب به سرعت خارج گردید. هر دو دهلیز به طور کامل از بطن جدا و داخل محلول کربس تغییر یافته اکسیژنه قرار گرفت و سپس در حمام حاوی محلول کربس تغییر یافته اکسیژنه و در شرایط ایزوتوونیک و درجه حرارت ۳۶ تا ۳۷ درجه سانتی گراد ، تحت کششی در حدود ۰/۵ گرم به مدت ۲۰ دقیقه نگهداری شد تا استقرار یابد. pH محلول حدود ۷/۵ بود. در این حالت دو فراسنج نیروی انقباضی و تعداد ضربان های خود به خودی دهلیز در هر دقیقه اندازه گیری گردید. تعداد نمونه برای هر گروه آزمایش ۵-۹ خوکچه هندی در نظر گرفته شد. ثبت انقباض ها با دستگاه پلی گراف گراس مدل ۷۹C به عمل آمد. ترکیب محلول کربس تغییر یافته به شرح زیر می باشد (برحسب میلی مول در لیتر آب مقطر دیوئیزه):

EDTA:0.004&Acsorbic,Glucose:11.1 Acid:0.11,NaCl:118.0,KCl:4.7,CaCl₂:2.6, MgCl₂:2.1,NaH₂PO₄:NaHCO₃:25.0

داروهای مورد استفاده عبارتند از:

Ouabain (SIGMA) , Fluoxetine (DISTA) , Tropisetrone (Sandoz) , Propranolol (ICI) , Atropine (Merk).

روش اندازه گیری یون ها:
۳۲ دهلیز مجزا از خوکچه های هندی با وزن های ۳۵۰-۶۰۰ گرم از هر دو جنس انتخاب و به چهار

مقدمه:

داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA) مثل ایمی پرامین و آمی تریپتیلین با غلظت های درمانی دارای یک اثر شبیه کینیدین بر روی آریتمی های دهلیزی و بطنی می باشند (۱،۲،۳). در گزارش دیگری ذکر شده که سمیت اوایلین ممکن است با دز پرامین بر روی عضله قلب تشید گردد (۴). بنابراین ، همه داروهای TCA قادر به پش گیری از ظهور آریتمی نمی باشند. از طرف دیگر ، پیشنهاد گردیده که داروهای دیگری از گروه جدید مهار کننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSPIs) برخی اثرات قلبی مانند برادیکاردی و اثرات شبیه کینیدین فلواکستین را از خود نشان می دهند، که توسط آقای "Roos" گزارش شده است و از تحقیق های جالب توجه به عمل آمده در این زمینه می باشد (۵) ولی باید توجه داشت که اخیرا داروهای SSIR به طور اختصاصی به عنوان داروهای غیر کاردیو توکسیک توسعه یافته اند (۵). در مطالعه Pacher نشان داده شد که فلواکستین و برخی دیگر از داروهای SSRI دارای آثار مهیبی بر روی الکترو فیزیولوژی عضله قلب هستند به گونه ای که فلواکستین (۱-۱۰۰ میکرومول) باعث کاهش دامنه پتانسیل عمل و نیروی انقباضی قلب گردیده است که این اعمال فلواکستین را ناشی از مهار کاتالهای سدیم و کلسیم عضله قلبی می دانند علاوه بر این یافته ها، کارهای دیگران نیز تایید کننده آن است که فلواکستین می تواند بر روی قلب اثر برادیکاردی، ضد آریتمی و پروآریتمی نیز داشته باشد (۷،۶). بدین ترتیب هدف از این مطالعه، مشخص نمودن اثر مستقیم داروی فلواکستین بر روی قلب و همچنین اثر جلوگیری کننده آن از آریتمی های

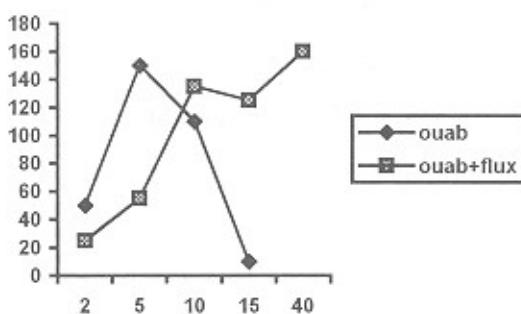
محاسبه نیروی انقباضی و تعداد ضربان های دهیز مجزا قبل از تجویز دارو و بعد از بروز اثر از Paired t-test استفاده شد. برای محاسبه مقادیر بونهای سدیم، پتاسیم و کلسیم دهیز در چهار گروه دهیز مجزا تحت تاثیر داروها و بدون دارو، روش آماری آنالیز واریانس و Newman Leuls به کاررفت.

یافته ها

فلواکستین (۲-۱۶ میکروگرم / میلی گرم) ابتدا باعث افزایش موقتی در نیروی انقباضی شد به گونه ای که با دوز ۲ میکروگرم / میلی لیتر این دارو ۲۰ درصد ($p < 0.05$) افزایش دامنه انقباض ها را نشان داد. اثر اینوتروپیسم مثبت فلواکستین با داروی پروپرانولول در حضور آتروپین (به ترتیب ۲ میکروگرم / میلی لیتر و ۱ میکرومول) کاهش قابل ملاحظه ای نداشت ولی با پیش مداوا با تروپیسترون (آنتاگونیست گیرنده های ۵-HT3) کاملا جلوگیری گردید ($p < 0.001$). فلواکستین ۲-۱۶ میکروگرم / میلی لیتر ($p < 0.05$) از ۵-۸ دقیقه موجب کاهش تعداد ضربان ها ($11 \text{ درصد} \pm 6.3 \pm 2/4$ درصد $\pm 2.2/1.1$) و نیروی انقباضی ($4/4 \text{ درصد} \pm 4/2 - 6.6/3 \pm 4/2$ درصد $\pm 4.6/4.4 \pm 4$) دهیز مجزا گشت که وابسته به دوز بوده و با دوز ۴ میکروگرم / میلی لیتر این اثر کاملا قابل ملاحظه بود ($p < 0.05$). در نمودارهای ۱ تا ۳ این اثرات به ترتیب نسبت به دوز نشان داده شده است).

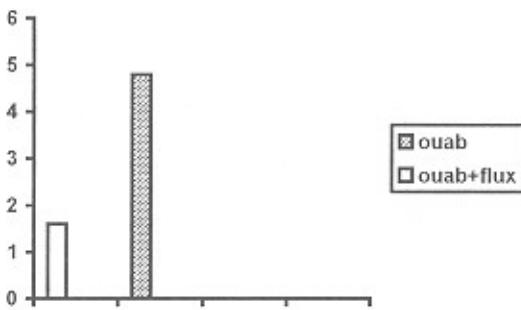
گروه (هر گروه شامل هشت دهیز مجزا بود) تقسیم شدند. گروه اول تحت عنوان گروه شاهد (بدون دارو)؛ گروه دوم، فلواکستین؛ گروه سوم، اوابایین، گروه چهارم، اوابایین همراه با فلواکستین بودند. هر دهیز پس از آماده شدن به مدت بیست دقیقه در محلول کربس تغییر یافته قرار گرفت تا استقرار یابد. سپس هر کدام از این داروها در هر گروه به محیط اضافه شد و بیست دقیقه بعد دهیز برای اندازه گیری مقادیر یونهای موجود در بافت مورد مطالعه قرار گرفت. دهیزها پس از توزیع در هر گروه با محلول هیستیدین سوکروز (۰/۳۵ میلی مول) شستشو داده شدند و تا مرحله بعد در فریزر ۲۰ درجه سانتی گراد قرار گرفتند. سپس دهیزها برای اندازه گیری یونی داخل بافت آماده شدند. به این ترتیب که هر دهیز به طور مجزا پس از سایش در هاون چینی در دو لوله آزمایش محتوی دو میلی لیتر اسیدنیتریک غلیظ قرار گرفت. سپس برای مدت چهل و هشت ساعت در گرمانه ۶۰ درجه سانتی گراد نگهداری گردید. پس از آماده سازی محلول زرد رنگ حاصل رقیق سازی شده و با تهیه گامهای استاندارد برای هر یک از یون ها، غلظتهای بافتی آنها به روش جذب اتمی در بافت اندازه گیری شد (۹۸). دستگاه اندازه گیری اسپکتروفوتومتر شعله ای مدل A-۶۸۰ از نوع Schimadzu می باشد.

تجزیه و تحلیل آماری – در آنالیز آماری برای



نمودار ۴- منحنی اثر اوایاین ($1/2$ میکرو گرم / میلی لیتر) به تنهاي و اوایاين همراه با فلواکستين (4 میکرو گرم / میلی لیتر) بر روی تیروی انقباضی دهليز مجرای خوکجه هندی (در مدت 20 دقیقه).

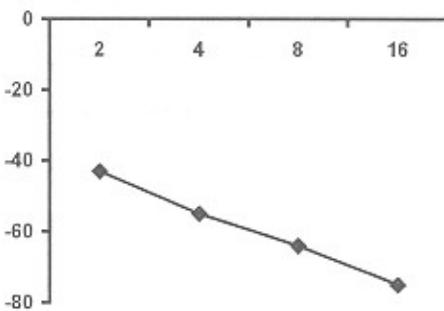
پيش از مداوا با فلواکستين با مقدار 4 میکرو گرم / میلی لیتر ساعت افزایش زمان شروع آریتمي گردیده و ميانگين مدت زمان شروع آریتمي به 5 دقیقه رسيد ($p < 0.05$) (نمودار 5).



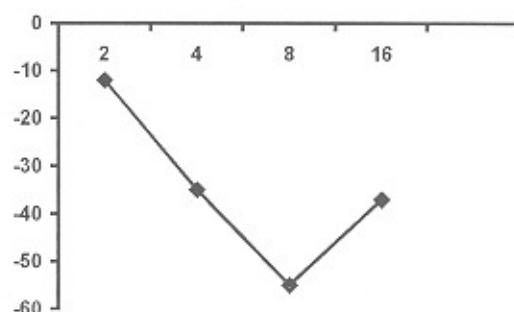
نمودار ۵- اثر اوایاين ($1/2$ میکرو گرم / میلی لیتر) به تنهاي و با حضور فلواکستين (4 میکرو گرم / میلی لیتر) در زمان شروع ايجاد آریتمي در دهليز مجرای خوکجه هندی.

اثر ماکزيم اينوتروپيك ثابت به وجود آمده توسيط اوایاين به تنهاي 154 درصد ($p < 0.05$) و در حضور فلواکستين به همراه اوایاين اين اثر اينوتروپيك ثابت تا 163 درصد ($p < 0.05$) نشان داشت (نمودار 4).

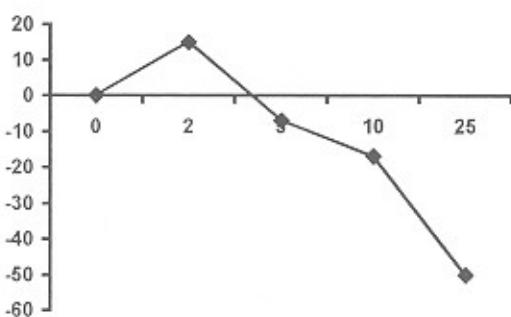
آزمایش هاي مربوط به اندازه گيري يون هاي سدیم ، پتاسیم و کلسیم در دهليز مجرزا در حضور اوایاين به تنهاي و اوایاين همراه با فلواکستين



نمودار ۱- منحنی پاسخ به مقدار اثر فلواکستين ($1/2$ میکرو گرم / میلی لیتر) بر روی تیروی انقباضی دهليز مجرای خوکجه هندی (در مدت 20 دقیقه).



نمودار ۲- منحنی پاسخ به مقدار اثر فلواکستين ($1/2$ میکرو گرم / میلی لیتر) بر روی تعداد ضربات دهليز مجرای خوکجه هندی (در مدت 20 دقیقه).



نمودار ۳- منحنی اثر فلواکستين (4 میکرو گرم / میلی لیتر) بر روی تیروی انقباضی (وابسته به زمان) در دهليز مجرای خوکجه هندی

اوایاين ($1/2$ میکرو گرم / میلی لیتر) به تنهاي در دهليز مجرای خوکجه هندی پس از $1/57$ دقیقه تولید آریتمي نموده و آسيستولي پس از 16 دقیقه اتفاق افتاد (نمودار 4).

یافت. در تجویز تواام فلواکستین همراه با اوایباین این تغییرات اصلاح و به حالت اول بازگشت، اما فلواکستین یون پتانسیم را به طور معنی داری افزایش داد (جدول ۱).

جدول ۱- تغییرات یونی ناشی از تجویز اوایباین (۱/۲ میکروگرم / میلی لیتر) به تنهایی و اوایباین همراه با فلواکستین (۴ میکروگرم / میلی لیتر) دردهلیز مجزای خوکچه هندی

فلواکستین + اوایباین	اوایباین	فلواکستین	شاهد	گروه ها یون ها
(۷) ۸۸/۸۶ ۱۰/۲۰*	(۷) ۱۰۹/۰۲ ۲۰/۹۳	(۵) ۷۹/۳۸ ۹/۰۴	(۷) ۸۱/۸۵ ۷/۸	Na ⁺
(۷) ۱۵۶/۲۴ ۲۶/۷	(۷) ۱۴۳ ۳۲/۸۵	(۵) ۱۸۱/۸۶ ۲۴/۶*	(۷) ۱۰۷/۱۸ ۲۴/۴	K ⁺
(۷) ۹۳/۹۲ ۱۰/۶	(۷) ۱۰۷/۶۳ ۱۱/۷	(۵) ۸۹/۹۹ ۱۲/۵	(۷) ۹۲/۹۵ ۱۸/۵	Ca ^{۲+}

آزمایش ها با مطالعه Pacher و همکاران (۶) نیز هم خوانی دارد.

Pacher و همکاران گزارش کرده اند که فلواکستین ساعت برادیکارדי و کاهش تیروئی انقباضی درموش صحرایی و خرگوش می شود (۶) و این عمل دارو را روی قلب به انسداد کanal سدیم و کلسیم نسبت داده اند.

مطالعه های in-vivo در حیوانات و همچنین بر روی انسان نیز همین اثر را تایید می کنند (۷,۵). از طرف دیگر، بررسی ها نشان داد که فلواکستین می تواند از آریتمی های ناشی از دوز سمی اوایباین دردهلیز مجزای خوکچه هندی جلوگیری کند، به این ترتیب که اوایباین (۱/۲ میکروگرم / میلی لیتر) ابتدا ساعت افزایش نیروی انقباضی دهلیز شد و پس جای خود را به آریتمی ها منظم و پس از چند دقیقه نامنظم داد و بالاخره پس از چند دقیقه مسمومیت شدید، بلوک و وقفه دهلیز پدید آمد. این منظره مسمومیت قلب با حضور فلواکستین به طور مشخص به تاخیر افتاد، بدین ترتیب که هم شروع آریتمی دیرتر به وقوع پیوست (از ۱/۵۷ دقیقه به ۵ دقیقه رسید، $p < ۰/۰۵$) و هم شکل و نوع آریتمی ها تغییر یافت

نشان داد که تجویز اوایباین (۱/۲ میکروگرم / میلی لیتر) به تنهایی مقدار سدیم بافت دهلیز را به میزان قابل ملاحظه ای افزایش می دهد ($p < ۰/۰۵$) ولی پتانسیم بافت کاهش

جدول ۱- تغییرات یونی ناشی از تجویز اوایباین (۱/۲ میکروگرم / میلی لیتر) به تنهایی و اوایباین همراه با فلواکستین (۴ میکروگرم / میلی لیتر) دردهلیز مجزای خوکچه هندی

تغییرات یون کلسیم چه با حضور اوایباین به تنهایی و اوایباین همراه با فلواکستین چندان قابل ملاحظه نبود.

بحث

در مطالعه فعلی اثر فلواکستین که یک ضدافسردگی از نوع SSRI و بسیار پرصرف در کلینیک می باشد بر روی دهلیز جزای خوکچه هندی مورد آزمایش قرار گرفت. این دارو دارای اثر موقتی اینتوتروپیسم مثبت بود. اثر اینتوتروپیسم مثبت اولیه احتمالا ناشی از افزایش سروتونین و تحریک گیرنده های 5-HT3 می باشد (۱۰)، زیرا با آنتاگونیست آن مهار شد ولی پیش مداوا با پروپرانولول در حضور آتروپین روی آن تاثیری نداشت و پس از آن اثر اینتوروب منفی و کرونوتروب منفی ظاهر گشت که به دوز دارو بستگی داشت. این یافته ها با پژوهش های دیگران نیز تایید می شود، زیرا نشان داده اند که داروهای ضدافسردگی از گروه SSRI فلوكسامین دارای اثرات برادیکارדי مشخص و کاهش نیروی انقباضی بر روی عضله دهلیز محجزای خوکچه هندی می باشد (۵). به علاوه، این

(۱۱). غلظت کلسیم در اثر اوایابین به میزان اندکی افزایش داشت که معنی دار نبود و با حضور فلواکستین این تغییر به حالت اولیه بازگشت نمود (جدول ۱). با در نظر گرفتن بافت های مذکور می توان ادعا کرد که فلواکستین احتمالاً به علت دارا بودن اثر شبیه کینیدینی یعنی ثبیت غشای سلوالی و جلوگیری از تبادلات یونی ناشی از مسمومیت با اوایابین عمل می کند، زیرا برای برخی از ترکیبات SSRI مانند فلوكسامین اثر شبیه کینیدینی گزارش کرده اند^(۵). نظریه دیگر موبید این ادعا است که فلواکستین اثر ضدتنشیجی فنی تویین را تقویت می کند^(۱۲) و چون فنی تویین هم می تواند در جلوگیری از مسمومیت قلبی اوایابین موثر باشد^(۸) و هم اثر ضدآریتمی دارد، امکان دارد اثر ضدآریتمی فلواکستین نیز از این راه توجیه شود. زیرا ثابت گردیده که این داروهای ضد تنشیج مانند فنی تویین از راه تغییرات یونی در جلوگیری از مسمومیت با اوایابین موثر هستند و اثر ضد آریتمی نیز نشان می دهند^(۱۲۸).

تشکر و قدردانی

اعتبار این طرح توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین گردیده است (طرح شماره ۵۵۵) که بدین وسیله مجریان طرح نهایت تشکر و قدردانی را دارند. در ضمن، از ریاست محترم آزمایشگاه ها که پودر فلواکستین را به رایگان در اختیار محققان قرار دادند، سپاسگذاری به عمل می آید.

و به صوت منظم تری ظاهر گردید نوع آریتمی ها و انقباض های به وجود آمده اوایابین در پیش مداوا با فلواکستین منظم تر از اوایابین به تنها بود. آسیستولی که با اوایابین به تنها بی پس از ۱۶ دقیقه ظاهر شده بود، با حضور فلواکستین به پیش از ۴ دقیقه رسید. برای بهتر روشن شدن مکانیزم اثر فلواکستین و اثر جلوگیری کننده آن از مسمومیت با اوایابین اندازه گیری یون های سدیم و پتاسیم و کلسیم بافت دهلیز به عمل آمد و معلوم شد که فلواکستین احتمالاً با تاثیر بر روی کانالهای سدیم و کلسیم می تواند از تغییرات یونی ناشی از اوایابین جلوگیری کند و آریتمی مربوط به اوایابین را تا حدودی اصلاح کند. این پیشنهاد با کارهای دیگران نیز که مبتنی بر تضعیف کانال های سدیم و کلسیم و دارا بودن آثار آنتی آریتمی کلاس ۱A توسط فلواکستین می باشد نیز مطابقت دارد. به همین خاطر فلواکستین می تواند از آریتمی های ناشی از اوایابین جلوگیری کند. به علاوه، در بررسی های ما، افزایش یون پتاسیم مشاهده کردید که شاید قسمتی از ایوتروپیسم و کرونوتروپیسم منفی فلواکستین را بتوان به این اثر نسبت داد (جدول ۱). بدین ترتیب معلوم شد که افزایش مشخص یون سدیم و کاهش یون پتاسیم بافت دهلیز که توسط اوایابین حاصل شده بود با پیش مداوا با فلواکستین اصلاح گردید (جدول ۱). افزایش یون پتاسیم ناشی از فلواکستین شاید باعث هیپرپلازی اسیتون سلول شده و بتواند اثر اینو و کرونوتروپیسم منفی فلواکستین را توجیه کند

References:

1. Glassman AH, Bigger T. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatr.* 1981; 38:815-820.
2. Bigger T, Giardian E, Perel J M, Kantor s, Glassman A. Cardiac antiarrhythmic effect of Imipramine HCl. *N Engle J Med.* 1977;266:206-208.
3. Baldessarini R J Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Hardman G J, Molinoff P B, Rudden R W. Goodman Gliman A (Eds.). *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 4th ed. NewYork: McGraw-Hill; 1991:431-454.
4. Sawyer AT, Turnul My. Interaction between digoxin and tricyclic antidepressants in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1972; 19: 294-296.
5. Ross J. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and Fluvoxamine *Br J Clin Pharmacol.* 1983; 15:4395-4455.
6. Pacher P, Ungvari Z, Nanasi P.P, Furst S, Keckskemeti V. Speculations on differences between tricyclic and Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? *Curr Med Chem.* 1999;6:469-480.
7. riedman EH. Fluoxetine – induced bradycardia. *J Clin Psychiatry.* 1991;52:477.
8. Godfraind T, Lesne M, Pousti A, The action of diphenyl hydantoin upon drug binding of the ionic effect and the inotropic action of ouabain. *Arch Intl Pharmacodyn.* 1971; 191: 66-73.
9. Tani M, Shinmura K, Hasegawa H, Nakamura Y, Effect of methyl isobutyl amiloride on Na⁺, reperfusion arrhythmias, and function in ischemic rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996; 27: 794-801.
10. Kaumann A J. 5-hydroxytryptamine and the human heart. In: Fozard J R, Saxena R(ed). *Serotonin molecular biology, receptors and functional effects:* Euthauser Verlag.1991:1365-1372.
11. Editorial Fluoxetine inhibits K⁺transport pathways (K⁺efflux, Na⁺ - K⁺ - 2Cl⁻ cotransport, and Na⁺ pump) underlying volume regulation in corneal endothelial cells. *J Membr Biol.* 1999; 75-85.
12. Hyttel J Amt J Sanchez C. The Pharmacology of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother.* 1995; 6: 271-285.