

## ارزیابی کسر تخلیه و کسر کوتاهی قلب به دنبال مصرف خوراکی داروی سیزاپراید در سگ

• نواب قبادی (نویسنده مسئول)

مربی گروه علوم دامی دانشگاه پیام نور، صندوق پستی  
۱۹۳۹۵-۳۶۹۷، تهران؛ ایران

• محمد امین شهبازی

دکتری حرفه ای دامپزشکی، سازمان جهادکشاورزی استان همدان  
تاریخ دریافت: ۱۳۹۵-۰۱-۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵-۰۶-۲۴

Email: navabd21@yahoo.com



### چکیده

داروی سیزاپراید به عنوان یک داروی پیش رونده در دستگاه گوارش سبب افزایش فاصله QT با تغییرات الکتروفیزیولوژی در کانال پتاسیمی سریع قلبی می‌شود. این دارو توسط سیتوکروم II450 متابولیزه می‌شود و آریتمی‌های مهلک گزارش شده از آن باعث تاکی کادی و کاهش قدرت انقباضات قلب می‌گردد. هدف از این مطالعه بررسی سایز بطن با ارزیابی کسر تخلیه و کسر کوتاهی به دنبال مصرف خوراکی داروی سیزاپراید است. در این مطالعه (تجربی- مداخله‌ای) به‌طور تصادفی شش قلاده سگ بومی انتخاب و مورد آزمایش قرار گرفت. سپس از تمامی حیوانات بعد از تایید وضعیت عمومی اکوکاردیوگرافی در زمان صفر (قبل از تجویز داروها) و هفت روز پس از تجویز خوراکی روزانه سه مرتبه سیزاپراید با دوز یک میلی‌گرم در کیلوگرم صورت گرفت. در این مطالعه تصاویر دوبعدی B-mode و M-mode مورد ارزیابی قرار گرفت. نتیجه‌ی این بررسی نشان‌داد با مصرف خوراکی داروی سیزاپراید عملکرد بطن‌ها تغییر کرده و قانون فرانک استارلینگ در قلب ناقص گردید و عوارض جانبی مشاهده شده برای این دارو شامل - کاهش تعداد ضربان قلب، کاهش کسر تخلیه و کسر کوتاهی در سگ بود که همگی منجر به کاهش قدرت انقباضات قلب گردید.

کلمات کلیدی: قلب، سیزاپراید، اکوکاردیوگرافی، کسر تخلیه، کسر کوتاهی

- Veterinary Researches & Biological Products No 116 pp: 154-159

### Evaluation of cardiac ejection fraction and fractional shortening following oral administration of cisapride in dogs

By: Ghobadi, N., (Corresponding Author) Department of Animal Science, Payam Noor University, B.O.Box: 19395-3697, Tehran, Iran. and Shahbazi, M. M., Doctor of veterinary Medicine, Jahad – Agriculture organization of Hamedan.

Email: navabd21@yahoo.com

Received: 2016-04-13 Accepted: 2016-09-14

Cispride drug as a prokinetic drug in digestive system, causes prolongation of the QT interval by electrophysiologic changes in the ion channel that is responsible for the rapid component of the delayed rectifier current for potassium (IKr). This drug is metabolized by cytochrome P450. However, serious cardiac arrhythmias have been reported in patients taking cisapride like ventricular tachycardia and hypokinetic heart. The goal of this issue is to measure the ventricular size by evaluating of ejection fraction and fractional shortening following oral administration of cisapride. In this appraisal, six domestic dogs were randomly selected. Then all of them were issued on echocardiographic changes in two times as before administration and after administration of 1 mg/kg cisapride for three times day. Two-dimensional B-mode and M-mode pictures were analysed. The results confirmed that by oral administration of cisapride ventricular function became impaired and the Frank-Starling law of the heart was not operative. The side effects were reduction of heart rate, declining of ejection fraction and fractional shortening which resulted in decreased cardiac contractility heart.

**Key words:** Heart, cisapride, Echocardiography, Ejection fraction, Fractional shortening

سایر موارد حائز اهمیت فراوانی است ولی به علت القای پدیده Torsades des pointes مصرف محدودی دارد (۳). چرخیدن حول یک نقطه، اشاره به نوعی تاکی‌کاردی پلی‌مورفیک دارد که QRS ها ابتدا مثبت و به تدریج کوچک و منفی می‌گردند و مشخصه ی آن QT طولانی است (TdP). این فرم از تاکی‌کاردی بطنی موجب تغییر شکل QRS می‌شود به طوریکه محور الکتریکی قلب در حین تاکی‌کاردی مرتباً عوض می‌شود و می‌تواند به فلوتر و فیبریلاسیون بطنی تبدیل گردد که البته گفته می‌شود دو کانون مجزا از هم در بطن مسئول تغییر شکل QRS و محور آن می‌باشند (۸،۱۰). زمانی که بطن‌ها عملکرد نامنظم داشته باشند به دنبال آن قانون فرانک – استارلینگ و تغییر طول سارکومرها هم دچار نقص می‌شود که این حالت باعث افزایش حجم پایان دیاستولی می‌گردد. اندازه‌گیری قدرت انقباضی قلب، وبه خصوص در حالت هیپوکینزی (کاهش قدرت انقباضات قلب) کار دشواری است که گزینه‌ی مناسب ارزیابی از طریق محاسبه کسر تخلیه و کسر کوتاهی در پایان دیاستول می‌باشد. بدین صورت که قدم اول در ارزیابی صحیح نارسایی قلبی بر اساس شدت و نوع اختلال قلبی و محاسبه کسر تخلیه و کسر کوتاهی با اکوکاردیوگرافی دو بعدی می‌باشد و به طور کلی استاندارد طلایی در ارزیابی نارسایی قلبی محاسبه‌ی کسر تخلیه‌ی سیستول و دیاستول از طریق M-mode در قطر حفره‌های قلب و ضخامت دیواره است (۱۱). سیزاپراید نمی‌تواند باعث

#### مقدمه

داروی سیزاپراید پس از مصرف خوراکی به آسانی از دستگاه گوارش جذب می‌شود و یک الی دو ساعت پس از خورده شدن به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد. متابولیسم آن درگذر اول از کبد و جدار روده بسیار زیاد است و فراهمی‌زیستی آن طبعاً پایین (۴۰ درصد) است. متابولیت اصلی آن norcisapride است. ۹۰ درصد دارو به شکل متابولیت آن در ادرار و مدفوع (به‌طور تقریباً مساوی) ترشح می‌شود. میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسمایی ۹۸ درصد است (۴). مکانیسم اثر دارو، آزاد کردن استیل‌کولین در حد شبکه‌ی میان‌تیک جدار روده است. این دارو آثار مستقیم آنتی‌دوپامینرژیک یا پاراسمپاتومیمتیک ندارد و ترشحات معده و سطح سرمی پرولاکتین را متأثر نمی‌کند. گزارش شده است که سیزاپراید آثار آگونیستی سروتونین (۵HT<sub>4</sub>) دارد. سیزاپراید (پرپولسید) ممکن است در دام‌های کوچک در حالات رفلکس معدی-مری و برای تقویت حرکات لوله‌گوارشی در اختلالات حرکتی اولیه‌ی لوله‌گوارشی مؤثر واقع شود. در برخی از انسان‌ها، اسهال موقت و کرامپ شکمی گزارش شده است. از آنجاکه داروی سیزاپراید تخلیه‌ی معده را افزایش می‌دهد جذب دارو ممکن است از طریق معده کاهش یافته درحالی‌که جذب از روده کوچک افزایش می‌یابد (۱۲). داروی سیزاپراید به‌عنوان یک داروی پروکینتیک در تقویت و برگرداندن حرکات دستگاه گوارشی در درمان مگاکولون و

اتمام تجویز دارو یعنی در روز هفتم دوباره گراف اکوکاردیوگرافی اخذ شد و در ادامه از نتایج حاصله تفسیر صورت گرفت. داده‌ها به صورت MEAN+SEM بیان شده و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن از آزمون‌های مقایسه چندگانه‌ی توکی برای مقایسه وجود اختلاف بین گروه‌ها استفاده شد. مقدار  $p < 0.05$  برای تعیین سطح معنی‌دار بودن بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

### نتایج

داده‌های به دست آمده از این مطالعه در جدول ۱ و شکل ۱ به شرح ذیل اتخاذ گردید. آنالیزهای آماری مربوط به تغییرات کسر تخلیه به شرح زیر است: کسر تخلیه هفت روز بعد از تجویز داروی سیزاپراید نسبت به زمان صفر تغییر معنی‌داری داشته و کاهش نشان داد. همان‌طور که در جدول ۱ قابل مشاهده است میانگین کسر تخلیه در زمان صفر  $1/42 \pm 74/68$  و هفت روز بعد از تجویز  $0/88 \pm 54/32$  واحد بود. آنالیزهای آماری مربوط به تغییرات کسر کوتاهی به شرح زیر است: کسر کوتاهی هفت روز بعد از تجویز داروی سیزاپراید نسبت به زمان صفر تغییر معنی‌داری داشته و کاهش نشان داد. همان‌طور که در جدول ۱ قابل مشاهده است میانگین کسر کوتاهی در زمان صفر  $1/4 \pm 49/85$  و هفت روز بعد از تجویز  $0/63 \pm 32/42$  واحد بود. ضربان قلب: آنالیزهای آماری مربوط به تغییرات ضربان قلب به شرح زیر می باشد: تعداد ضربان قلب، هفت روز بعد از تجویز سیزاپراید نسبت به زمان صفر تغییر معنی‌داری داشته و کاهش نشان داد. همان‌طور که در جدول ۱ قابل مشاهده است میانگین تعداد ضربان قلب در زمان صفر  $7/04 \pm 101/87$  و هفت روز بعد از تجویز  $4/65 \pm 80/12$  بود.

### بحث

سیزاپراید به‌عنوان یک داروی پروکینتیک در تقویت و برگرداندن حرکات دستگاه گوارشی و در دامپزشکی برای درمان مگاکولون و سایر موارد حائز اهمیت فراوانی است و به‌عنوان یک عامل پروکینتیک دستگاه گوارش است و ارزش زیادی در درمان اختلالات حرکتی دستگاه

مهار کولین استراز بشود ولی اثرات دوپامینرژیک را تقریباً متوقف می‌کند. همچنین این دارو دارای اثرات متناقض بر روی گیرنده‌های مختلفی سروتونینی است بدین نحو که باعث تحریک گیرنده‌های  $5-HT_4$  می‌شود ولی بر روی گیرنده‌های  $5-HT_2$  اثرات آنتاگونیستی دارد. (۲,۳,۵,۷) یکی از عوارض مهم بالینی متعاقب مصرف سیزاپراید، القای نوعی تاکی آریتمی مہلک قلبی به نام تاکی-کاردی پلی‌مورفیک یا Torsades des pointes و به دنبال آن فیبریلاسیون بطنی است بدین نحو که این دارو با به تأخیر انداختن هدایت یون‌های پتاسیم در کاردیومیوسیت‌ها در فاز سه رپولاریزاسیون عضله قلبی باعث طولانی شدن رپولاریزاسیون بطنی شده و TDP و پس از آن مرگ ناگهانی قابل وقوع خواهد بود. با توجه به اینکه کانال‌های پتاسیمی به ۲ جزء سریع (IKr) و نوع ۲. آهسته (IKs) تقسیم‌بندی می‌شوند و با عنایت به اینکه جزء سریع کانال‌های پتاسیمی تحت تأثیر کانال‌های HERG است و چون داروی سیزاپراید باعث توقف عملکرد کانال HERG و متعاقباً کانال‌های پتاسیمی سریع می‌شو، بنابراین در این مطالعه سعی شده است تا تغییرات اکوکاردیوگرافی ناشی از تجویز داروی سیزاپراید مورد مطالعه و بررسی قرار گیرد.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه (تجربی- مداخله‌ای) سگ‌های بومی (شش قلاده) به طور تصادفی انتخاب شده و مورد آزمایش قرار گرفتند. قبل از انجام آزمایش‌ها، معاینه‌ی بالینی از نظر سلامتی کامل حیوان صورت گرفت و برای دفع آلودگی انگلی احتمالی از داروی مبندازول ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و آیورمکتین با دوز  $0/04$  میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم استفاده شد. سپس از تمامی حیوانات بعد از تایید وضعیت عمومی اکوکاردیوگرافی در زمان صفر (قبل از تجویز داروها) صورت گرفت و در نهایت داروی سیزاپراید با دوز یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت روزی سه بار به مدت هفت روز پشت سر هم تجویز شد. فرایند اکوکاردیوگرافی از یک سوم میانی سطح جانبی و فضای بین دنده‌ای سوم تا ششم بعد از خواباندن حیوانات به سمت راست توسط یک دستگاه اولتراسونوگرافی Pie Medical و با مالیدن ژل تماسی صورت گرفت و تصاویر دوبعدی B-mode و M-mode حاصل گردید. بعد از

جدول ۱- میانگین تغییرات مقادیر کسر تخلیه، کسر تخلیه تصحیح شده و کسر کوتاهی متعاقب تجویز خوراکی داروی سیزاپراید به تفکیک زمانه‌ای صفر و هفت روز بعد از تجویز

کسر کوتاهی	ضربان قلب	کسر تخلیه	
$c \ 49/85 \pm 1/4$	$de \ 101/87 \pm 7/04$	$cd \ 74/68 \pm 1/42$	CIS ۰
$a \ 32/42 \pm 0/63$	$ab \ 80/12 \pm 4/65$	$a \ 54/32 \pm 0/88$	CIS ۷

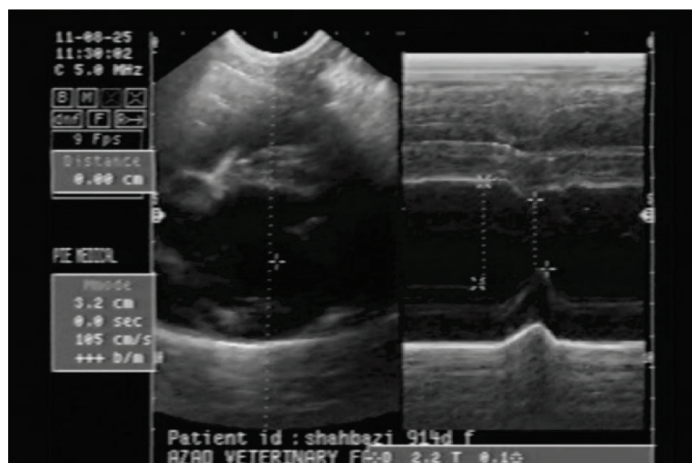
حروف متفاوت در جدول نشانه‌ی  $p < 0.05$  می‌باشند.

عملکرد قلب و القای برادیکاردی (کاهش ضربان قلب) در تجویز داروی سیزاپراید بارز است. در نتایج سایر محققین هم اطلاعات به دست آمده مطابقت زیادی با یافته‌های این پژوهش داشته است. به عنوان مثال در مطالعه‌ی سوگی یاما و هاشی موتو در سال ۱۹۹۸ تأثیر پروکتیک گوارشی همانند داروی سیزاپراید را بر روی تغییرات آریتمی قلب و تغییرات فشارخون انجام دادند، مشخص شد که تجویز سیزاپراید به شدت باعث کاهش تخلیه‌ی خون از بطن و کاهش فشارخون آئورتی گردید (۱۲).

گوارش بر عهده دارد. البته این دارو هم همانند سایر داروها بدون عوارض جانبی نبوده و مهم‌ترین عارضه جانبی آن اثرات قلبی از جمله ایجاد هیپوکینزی (کاهش قدرت انقباضات قلب) در قلب است (۲). در مطالعه‌ی حاضر اثر داروی سیزاپراید بر عملکرد همودینامیک قلب مورد مطالعه قرار گرفت و نشان داد که تجویز سیزاپراید اثرات قلبی فراوانی داشته و باعث القای برادیکاردی و تضعیف عملکرد عضله‌ی قلبی و تضعیف سیستم هدایتی الکتریکی قلب می‌شوند، به نحوی که تضعیف



نمونه‌ی اکوکاردیوگرافی قبل از تجویز دارو



نمونه‌ی اکوکاردیوگرافی بعد از تجویز دارو

شکل ۱- نمونه‌ی اکوکاردیوگرافی قبل و بعد از تجویز داروی سیزاپراید در سگ در نمای Long Axis

و آب گریپ فروت ممنوع بوده و تجویز سیزاپراید در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، نارسایی تنفسی و سرطان‌های پیشرفته نیز ممنوع است (۸). اهمیت دقت در تجویز داروی سیزاپراید تا آنجا است که حتی در بیماران خودایمنی به دلیل مهار شدن کانال‌های IKr تحت تأثیر HERG، پدیده QT طولانی و قلب ضعیف دور از انتظار نخواهد بود (۱۵،۱۳).

#### منابع مورد استفاده

1. Avram, B., F. Arjen., D. Tine and V. Yvan. 2000. Effects of Cisapride on Corrected QT Interval, Heart Rate, and Rhythm in Infants Undergoing Polysomnography. *Pediatrics* 106 (6): 85.
2. Ahmed, S.R. 1995. Cisapride and torsades de pointes. *The Lancet*. 345-508.
3. AlWabel, N.A., Strauch., S.M. Keene., B.W. Nakayama., N. Hamlin. 2002. Electrocardiographic and Hemodynamic Effects of Cisapride Alone and Combined with Erythromycin in Anesthetized Dogs. *Cardiovascular Toxicology*: 195- 207.
4. Diego, J., M.D. Belardinelli., L. Antzelevitch, C. 2003. Cisapride-Induced Transmural Dispersion of Repolarization and Torsade de Pointes in the Canine Left Ventricular Wedge Preparation During Epicardial Stimulation. *Circulation*: 108. 1027.
5. Dowling, P.M. 1995. Prokinetic drugs: metoclopramide and cisapride. *Canad. Vet. J.*: 115-116.
6. Hondeghem, L.M and D.L. Synders. 1990. Class III antiarrhythmic drugs have a lot of potential but a long way to go: reduced effectiveness and dangers of reverse use – dependence. *Circulation*: 686-690.
7. Kuroda, T., y. Yoshihara., H. Nakamura. 1992. Effects of cisapride on gastrointestinal motor activity and gastric emptying of disopyramide. *J. Pharmaco-Dyn*: 395-402.
8. Libby, P., R.O. Bonow., D.L. Mann., D.P. Zipes. 2008. Braunwald's Heart Disease, Eighth Ed, Philadelphia, Saunders Elsevier: 149-974.
9. Liu, S., R.B., Melchert., R.H and Kennedy. 1997. Inhibition of L-type Ca<sup>2+</sup> channel current in rat ventricular myocytes by terfenadine. *Circ Res*: 202-210.
10. Nolan, E.R., M.R. Feng., J.R. Koup., J. Liu., D. Turluck., Y. Zhang and et al. 2006. A novel predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic model of repolarization prolongation derived from the effects of terfenadine, cisapride and E-4031 in the conscious chronic av node-ablated, His bundle-paced dog. *J Pharmacol Toxicol Methods*: 1-10.
11. O'Rourke, R.A. Walsh and V. Fuster. 2009. Hurst's The Heart. 12 ed. pp. 90-216, in: Canada. McGraw-Hill.
12. Sugiyama, A and K. Hashimoto. 1998. Effects of gastrointestinal prokinetic agents, TKS159 and cisapride, on the in situ canine

در مطالعه دیگری که توسط آورام و همکارانش در سال ۲۰۰۰ انجام شد، مشخص شد که تأثیر سیزاپراید بر قلب بیماران مورد مطالعه تطابق بسیار زیادی با نتایج حاصل از این بررسی داشته، به نحوی که طولانی شدن فاصله QT به شدت افزایش پیدا کرده و طولانی شده بود. از طرفی دیگر تغییرات ضربان قلب در این مطالعه در بیماران تحت درمان با سیزاپراید اندکی تنوع داشت ولی نزدیک به نتایج ارزیابی حاضر بود بدین نحو که ضربان قلب در گروه‌های تیمار به تدریج کاهش یافته بود (۱). از طرف دیگر در مطالعه‌ی دیگری تأثیر داروی سیزاپراید بر روی اثرات همودینامیک آن بر قلب مورد مطالعه قرار گرفته و مشخص شده است که سیزاپراید می‌تواند باعث افت برون‌ده قلبی و کاهش کسر تخلیه و کاهش انقباض پذیرنده عضله‌ی بطن چپ قلب سگ گردد که این یافته با نتایج حاصل از این تحقیق کاملاً منطبق است (۱۴). در مطالعه دیگر و همکارانش مشخص گردید که تجویز داروی سیزاپراید به عروق کرونری قلب سگ‌ها می‌تواند متعاقباً و به شدت باعث طولانی شدن QT-interval و کاهش ضربان قلب گردد (۵،۴). به هر حال در پژوهش حاضر مشخص گردید که تجویز داروی سیزاپراید باعث تغییر رفتار هدایتی قلب شده و پمپ قلبی را به سمت تضعیف عملکرد و به عبارتی به سمت قلب آرام می‌کشد و این دارو به عنوان برگ خرید آریتموژن در قلب مطرح بوده که در بیماران قلبی، و بیمارانی که کسر تخلیه آن‌ها کمتر از ۳۰-۴۰ درصد است و احتمال تضعیف قلب وجود دارد نباید مصرف نمود. داروهای آنتی دوپامینرژیک دارای اثرات چندگانه‌ی قلبی- عروقی می‌باشند یکی از مکانیسم‌هایی که در این میان مطرح است مهار کانال‌های کلسیمی نوع L و القای اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک منفی بر رفتار قلب است که به گفته لیو و همکارانش، نتیجه‌ی آن القای برادیکاردی (کاهش ضربان قلب) شدید و طولانی شدن فاصله QT خواهد بود. مکانیسم دیگری که در این میان مطرح است و طرفداران زیادی دارد است که این ترکیبات می‌توانند با توقف عملکرد کانال‌های پتاسیمی سریع در میوسیت‌های دهلیزی و هم چنین میوسیت‌های بطنی باعث تضعیف عملکرد قلبی شوند. در رابطه با کانال‌های پتاسیمی به تأخیر انداختن هدایت یون پتاسیم در فاز دو رپولاریزاسیون عضله قلبی باعث طولانی شدن این فاز شده و القای TDP را به دنبال خواهد داشت. با توجه به اینکه کانال‌های پتاسیمی به دو جزء سریع و آهسته تقسیم‌بندی می‌شوند و با عنایت به اینکه جزء سریع کانال‌های پتاسیمی تحت تأثیر ژن HERG است و چون داروهای آنتی دوپامینرژیک باعث توقف عملکرد کانال‌های پتاسیمی وابسته به ژن HERG می‌شوند، بنابراین وقوع پدیده‌های آریتمیک مثل برادیکاردی کلی قلب (کاهش ضربان قلب) و هیپوکینزی (کاهش قدرت انقباضات قلب) دور از انتظار نخواهد بود (۶،۹،۱۴). چون این قبیل داروها با اختلالات الکترولیتی مخصوصاً پتاسیم همراه می‌باشند مصرف همزمان سیزاپراید با مهارکننده‌های آنزیم‌های سیتوکروم P<sub>450</sub> ۳A<sub>4</sub> مانند آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی (اریترومایسین، کلاریترومایسین و...)، ضد قارچ‌های آزول (فلوکونازول، ایتراکونازول، میکونازول، کنوکونازول و...)، داروهای مسبب طولانی شدن QT مانند ضد آریتمی‌ها (کینیدین، سوتالول، پروکائین آمید و...) مهارکننده‌های HIV پروتئاز (ایندیناویر، نلفیناویر و...)، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، برخی ضدافسردگی‌های چهار حلقه‌ای، برخی آنتی‌سایکوتیک‌ها (فنوتیازین‌ها و...)، استامیزول

heart assessed by cardiohemodynamic and electrophysiological monitoring. *Toxicol Appl Pharmacol*:261-9.

13. Trevor, J., B.G Katzung and B. Susan, B. 2007. Examination and Board Review, 1 ed. PP.359-472. Katzung & Trevor's Pharmacology McGraw-Hill Professional.

14. Wong, W., H.N. Pavlou., U.M, Birgersdotter., D.E, Hilleman.,

S.M, Mohiuddin and D.M Roden. 1992. Pharmacology of the class III antiarrhythmic agent sotalolol in patients with arrhythmia. *Am J Cardiol* :206-212.

15. Yue, Y and et Al. 2015. Pathogenesis of the Novel Autoimmune-Associated Long QT Syndrome. *Circulation* :115.

