

# آشنایی با پایان نامه‌ها

اثرات قلبی - عروقی و سمیت ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای به خوبی در مقالات پزشکی بررسی شده است که برخی از آن‌ها دارای اثرات آنتی آریتمی از گروه A بوده و ممکن است در بیماران افسرده‌ای که دچار آریتمی‌های بطنی و دهلیزی باشند مورد استفاده قرار گیرند. بیشترین اثر آن‌ها آهسته کردن سرعت هدایت در بطن‌ها می‌باشد که با طولانی کردن فواصل PR، QRS و QT در الکتروکاردیوگرام استاندارد (ECG) و کاهش فشار خون وضعیتی آشکار می‌شود. به این جهت این فکر پیش آمد که داروهای جدیدتر ضدافسردگی از نوع SSRI (مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین) نیز ممکن است چنین اثراتی را دارا باشند.

طبق مطالعات انجام شده بر روی مهارکننده‌های بازجذب سروتونین نظیر فلوکستین و سیتالوپرام، اثر کمتری از این داروها بر روی هدایت ایмпالس‌های قلبی مشاهده می‌گردد. در مورد فلووکسامین (دیگر داروی متعلق به این گروه (SSRI))، اثرات برادیکاردی و تا حدودی شبه کینیدینی و کاهش نیروی انقباضی بر روی عضله دهلیز مجزای کوچکه هندی کمتر از ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCAs) است.

به علاوه این ترکیبات (SSRI) به طور مشخصی اثرات جانبی کمتری نسبت به TCAs از نظر آنتی کولینرژیک، آنتی هیستامینرژیک و سمیت قلبی اعمال می‌کنند. سیتالوپرام روی هر دو فراسنج نیروی

تا چند سال پیش، بخشی در ماهنامه دارویی رازی وجود داشت با عنوان «آشنایی با پایان‌نامه‌های داروسازی» اما به دلیل در اختیار قرار ندادن پایان‌نامه‌ها در کتابخانه‌ها، این بخش تعطیل شد. طی دو سال گذشته، تعداد زیادی از اساتید گرانقدر دانشگاه‌های علوم پزشکی خواستار برقراری مجدد این بخش گردیدند که این امر صورت پذیرفت و از این پس، شاهد صفحه «آشنایی با پایان‌نامه‌ها» خواهید بود. حذف نام داروسازی به دلیل آن است که برخی پایان‌نامه‌ها پزشکی، دندانپزشکی و... در ارتباط با دارو می‌باشند. بنابراین، از این پس چاپ خلاصه این پایان‌نامه‌ها نیز مقدور است. امید آن که اساتید محترم، هم چنان که در راه‌اندازی مجدد این صفحه مشوق و آغازگر راه بودند، در تداوم آن نیز همکاری صمیمانه داشته باشند و با ارسال خلاصه پایان‌نامه‌های دانشجویان محترم، این بخش را پربارتر از گذشته سازند.

ماهنامه دارویی رازی

**موضوع:** اثر سیتالوپرام بر تغییرات یون‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم در آریتمی‌های ناشی از اوباییین در دهلیز مجزای کوچکه هندی  
**اساتید راهنما:** دکتر عباس پوستی، دکتر روح‌حسینی، دکتر گلرخ ملیحی  
**استاد مشاور:** دکتر محمد عبدالهی  
**نگارنده:** لیلا هاشمی رهنی  
**پایان نامه:** جهت دریافت دکترای داروسازی  
**زمان:** سال تحصیلی ۱۳۸۰ - ۱۳۷۹  
**مکان:** دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

انقباضی و تعداد ضربان در دهلیز مجزای خوکجه هندی تأثیر گذاشته و به طور مشخصی موجب کاهش آن‌ها می‌شود. اثر این دارو وابسته به دوز می‌باشد. در گزارش دیگری که در مورد برخی از داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای به عمل آمده نشان داده‌اند که این داروها باعث ایجاد اینوتروپیسم و کرونوتروپیسم منفی شده‌اند و این نتایج با مطالعات ما در مورد سیتالوپرام و اثرات آن بر روی دهلیز مجزای خوکجه هندی قابل تطبیق است. در بررسی تعداد زیادی ECG ثبت شده از بیماران تحت درمان با سیتالوپرام گزارش شده که درمان با سیتالوپرام ضربان قلب را کاهش می‌دهد.

اثر اینوتروپیسم و کرونوتروپیسم منفی سیتالوپرام بر روی دهلیز مجزای خوکجه هندی، قابل تطبیق با اثر سروتونین (یا اثر مهارى بر بازجذب سروتونین) نمی‌باشد، زیرا اثر سروتونین بر قلب خوکجه هندی به صورت افزایش نیروی انقباضی و تعداد ضربان قلب گزارش شده است که در نهایت منجر به افزایش حجم ضربه‌ای و برون ده قلبی می‌گردد.

مطالعات دیگر نشان می‌دهد که در قلب انسان گیرنده‌های  $5-HT_{2B}$ ،  $5-HT_4$  و  $5-HT_3$  موجود است و داروهای آگونیست گیرنده  $5-HT_3$  هم می‌توانند اثر مهارى و هم تحریکی بر فعالیت قلب داشته باشند. در مطالعه دیگری که بر روی دهلیز مجزای خوکجه هندی صورت پذیرفته، این نتیجه به دست آمده است که تحریک گیرنده  $5-HT_3$  در دهلیز، ایجاد تاکی‌کاردی و اینوتروپیسم مثبت می‌کند. همچنین تحریک گیرنده  $5-HT_4$  نیز باعث تشدید فعالیت قلب می‌شود.

در تحقیقات دیگر اثر سیتالوپرام بر پتانسیل عمل قلب مطالعه شده است، سیتالوپرام با اثر

وابسته به غلظت ( $100-10$  m) باعث کوتاه شدن مدت پتانسیل عمل (APD)، Overshoot potential، و کاهش ماکزیم سرعت دیپلاریزاسیون ( $V_{max}$ ) می‌شود که این اثرات احتمالاً با مهار کانال‌های  $Ca^{2+}$  و  $Na^+$  قلبی قابل توجیه است. در اندازه‌گیری یون‌های سدیم و کلسیم، بافت دهلیز مجزای خوکجه هندی پس از گذشت ۲۰ دقیقه از اضافه کردن سیتالوپرام در داخل حمام عضو، مقدار سدیم و کلسیم نسبت به گروه شاهد کاهش محسوسی را نشان می‌دهد. از طرف دیگر، نشان داده شده که سیتالوپرام و بقیه داروهای SSRI عبور جریان پتاسیم را از غشای سلول مهار می‌کنند که این امر می‌تواند منجر به افزایش پتاسیم داخل سلول گردد و به نظر می‌رسد اینوتروپیسم و کرونوتروپیسم منفی سیتالوپرام ناشی از هیپرپلاریزاسیون سلول و در نتیجه، کاهش عمل سلول عضلانی دهلیز باشد.

برادی‌کاردی حاصل از سیتالوپرام احتمال دارد ناشی از تحریک عصب واگ با واسطه تحریک گیرنده‌های  $HT_3$  - 5 و تسهیل آزاد شدن استیل کولین باشد، احتمال دیگر آن است که این برادی‌کاردی از طریق یکی از مکانیسم‌هایی که داروهای ضد آریتمی ضربان قلب را کند می‌کنند یعنی افزایش پتانسیل آستانه در سلول‌های ضربان‌ساز از طریق بلوک کانال‌های سدیم یا کلسیم ایجاد شده باشد.

از طرفی، آزمایش‌های ما نشان می‌دهد که سیتالوپرام می‌تواند از آریتمی‌های ناشی از دوز سمی اوآباین ( $1/2$  میکروگرم بر میلی‌لیتر) در دهلیز مجزای خوکجه هندی جلوگیری کند، به این ترتیب که با تجویز اوآباین به تنهایی ابتدا نیروی انقباضی دهلیز افزایش یافته و سپس آریتمی‌های منظمی پدیدار می‌گردد و پس از چند دقیقه آریتمی‌های نامنظم و بالاخره

برادی آریتمی شدید، بلوک و وقفهٔ دهلیز ایجاد می‌شود. در پیش درمانی با سیتالوپرام، مسمومیت قلبی به تأخیر افتاد، هم شروع آریتمی دیرتر به وقوع پیوست و هم مدت حیات دهلیز طولانی‌تر شد و هم آریتمی‌ها به صورت منظم‌تری ظاهر گردیدند.

مکانیسم اثر سیتالوپرام در جلوگیری از مسمومیت با اواباین، احتمالاً به علت دارا بودن اثر شبه کینیدینی دارو، یعنی تثبیت غشای سلول، جلوگیری از تبدلات یونی ناشی از مسمومیت با اواباین می‌باشد، زیرا برای برخی از ترکیبات SSRI مانند فلووکسامین اثر شبه کینیدینی گزارش شده است و یا ممکن است اثر ضد آریتمی سیتالوپرام ناشی از تغییرات یونی به وجود آمده توسط این دارو باشد، چون برخی از داروهای ضد تشنج مانند فنی توئین از راه تغییرات یونی در جلوگیری از مسمومیت با اواباین مؤثر هستند و اثر ضد آریتمی نشان می‌دهند.

بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد که فلوکستین (و شاید سایر ترکیبات SSRI) با انسداد انتخابی کانال‌های  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  نوروها بتوانند در کنترل صرع ایجاد شده در مدل‌های حیوانی و یا حتی در انسان مورد استفاده باشند.

نتایج اندازه‌گیری‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم بافت به دست آمده حاکی از آن است که میزان یون‌های سدیم و کلسیم بافت دهلیز توسط اواباین افزایش و میزان یون پتاسیم کاهش یافته است. از طرفی، پیش درمانی با سیتالوپرام موجب از بین رفتن مسمومیت اواباین و اصلاح تغییرات یونی در دهلیز شده است. سیتالوپرام باعث کاهش سدیم، کلسیم و افزایش پتاسیم بافت دهلیز گردیده است که این کاهش سدیم و کلسیم قابل تطبیق با کارهای دیگران است.

به طور خلاصه، می‌توان گفت که در این تحقیق، اثر سیتالوپرام، یک داروی ضد افسردگی از نوع مهارکنندهٔ اختصاصی بازجذب سروتونین بر روی آریتمی‌های ناشی از اواباین در دهلیز مجزای خوگچهٔ هندی مورد مطالعه قرار گرفت. سیتالوپرام (۳۲-۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به طور مشخص موجب کاهش نیروی انقباضی و تعداد ضربانات دهلیز مجزا گردید که این اثرها وابسته به دوز بودند و با مقدار ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر خود را به صورت واضح نشان می‌دادند. سیتالوپرام (۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به طور مشخص باعث جلوگیری از آریتمی ناشی از اواباین گردید. این دارو به تنهایی اثر آریتمی‌زایی نداشت. اواباین (۱/۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر) پس از ۴/۹ دقیقه باعث آریتمی دهلیز گشت و به طور متوسط پس از ۲۰/۷ دقیقه منجر به مسمومیت کامل، آسیستول و وقفهٔ دهلیز شد ولی پیش درمانی با سیتالوپرام زمان بروز آریتمی را به تأخیر انداخت و به ۹/۵ دقیقه رساند ( $P < 0/05$ ) و مدت ضربان و زنده ماندن دهلیز نیز به ۵۶ دقیقه رسید ( $P < 0/05$ ). بدین ترتیب نشان داده شد که سیتالوپرام دارای یک اثر مستقیم اینوتروپیسم و کرونوتروپیسم منفی بر روی دهلیز مجزا است، و ممکن است از مسمومیت ناشی از اواباین در دهلیز خوگچهٔ هندی جلوگیری کند که شاید ناشی از مکانیسم تثبیت غشای سلولی و جلوگیری از تغییرات یونی مربوط به اواباین بر روی دهلیز باشد. در این رابطه اندازه‌گیری‌های یونی نشان داد که اواباین به تنهایی باعث افزایش مشخص سدیم، کلسیم و کاهش پتاسیم سلولی می‌گردد که با حضور سیتالوپرام این تغییرات اصلاح شده است. سیتالوپرام باعث کاهش مشخص سدیم و افزایش پتاسیم سلولی می‌گردد.