

آشنایی با پایان نامه‌ها

این مطالعه نشان داد که فلوکستین بر روی دو فراسنج نیروی انقباضی و تعداد ضربان در دهلیز مجزای خوچه هندی تأثیر گذاشته و به‌طور مشخصی باعث کاهش آن‌ها گردیده است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که برخی از داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای دارای اثرات آنتی‌آریتمی از گروه LA بوده و ممکن است در بیماران افسرده‌ای که دچار آریتمی‌های بطنی و دهلیزی باشند، مورد استفاده قرار گیرند. بنابراین، این فکر پیش آمد که داروهای جدیدتر ضدافسردگی از نوع SSRI (مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین) نیز ممکن است

موضوع: بررسی اثر فلوکستین بر روی تغییرات یونی ناشی از سمیت اوآبایین در دهلیز مجزای خوچه هندی
نگارنده: الهام راه روان طوسی
اساتید راهنما: دکتر عباس پوستی، دکتر محمد عبدالمهدی، دکتر گلرخ ملیحی
پایان نامه: جهت دریافت دکترای داروسازی
زمان: سال تحصیلی ۷۹-۱۳۷۸
مکان: دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چنین اثراتی را دارا باشند.

مطالعاتی که در این زمینه به عمل آمده بیانگر آن است که داروهای ضدافسردگی از گروه SSRI (مانند فلووکسامین) نیز دارای اثرات برادیکاردی و تا حدودی اثر شبه کینیدینی و کاهش نیروی انقباضی با میزان خفیف‌تری از TCA بر روی عضله دهلیز مجزای خوچه هندی می‌باشند. آزمایش‌های *in vivo* در حیوانات و انسان نیز همین اثر را تأیید نموده است. گزارش دیگری که در مورد برخی از داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای انجام گرفته بیانگر آن است که این داروها باعث ایجاد اینوتروپیسیم و کرونوتروپیسیم منفی شده‌اند که این نتایج با مطالعه حاضر در مورد فلووکستین و اثرات آن بر روی دهلیز مجزای خوچه هندی قابل تطبیق است. در مطالعه فعلی اثر فلووکستین که یک داروی ضدافسردگی از نوع SSRI می‌باشد بر روی دهلیز خوچه هندی مورد آزمایش قرار گرفت. این دارو ابتدا دارای اثرات اینوتروپ مثبت و سپس اینوتروپ منفی بود، که اثر اینوتروپ مثبت پس از چند دقیقه کاهش یافته و نیروی انقباضی به تدریج نسبت به قبل از تزریق کاهش نشان داد.

اثر اینوتروپیسیم مثبت فلووکستین را می‌توان به جلوگیری از بازجذب سروتونین نسبت داد، زیرا رزروین نیز تا حدود مشخصی توانست جلوی این اثر را بگیرد. بنابراین، احتمال دارد این اثر ناشی از تخلیه سروتونین و سایر کاتکول‌آمین‌ها باشد.

همچنین تروپیسیترون، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT₃ به‌طور کامل موجب مهار اینوتروپیسیم مثبت ناشی از فلووکستین

گردید. در مطالعه دیگری که روی دهلیز مجزای خوچه هندی انجام گرفته این نتیجه به دست آمده که تحریک گیرنده 5-HT₃ در دهلیز، ایجاد تاکیکاردی و اینوتروپیسیم مثبت می‌کند. از طرفی، مشخص شده که فلووکستین قادر است سرعت جریان سروتونین را افزایش دهد و گیرنده 5-HT₃ یک جایگاه فعال برای بروز اثرات درمانی فلووکستین می‌باشد. همچنین تحریک گیرنده 5-HT₄ نیز باعث تشدید فعالیت قلب می‌شود. البته داروهای آگونیست 5-HT₃ هم می‌تواند اثر مهاری و هم تحریکی بر فعالیت قلب داشته باشند اما اثر اینوتروپیک و کرونوتروپیک منفی دارو بر روی دهلیز مجزا، قابل تطبیق با اثر سروتونین (اثر مهاری بر بازجذب سروتونین) نمی‌باشد، زیرا اثر سروتونین بر قلب خوچه هندی به‌صورت افزایش نیروی انقباضی و تعداد ضربان قلب گزارش شده است.

اثر اینوتروپیسیم منفی مربوط به فلووکستین را ناشی از اثر شبه کینیدینی دارو دانسته‌اند، به‌طوری که فلووکستین با مهار ورود سدیم به داخل سلول و کاهش دیپلاریزاسیون باعث اینوتروپیسیم منفی گشته که این اثر شبیه فلووکسامین است. در اندازه‌گیری یون‌های سدیم بافت دهلیز پس از گذشت ۲۰ دقیقه از اضافه کردن دارو در داخل حمام عضو نیز تا حدودی این عمل توجیه می‌شود، زیرا مقدار سدیم بافت کاهش می‌یابد. همچنین طی مطالعات دیگری، نشان داده شده که فلووکستین قادر است عبور جریان پتاسیم را از غشای سلول مهار کند که این امر می‌تواند منجر به افزایش پتاسیم داخل سلول گردد که به‌نظر می‌رسد اینوتروپیسیم منفی فلووکستین ناشی از هیپرپلاریزاسیون

سلول و در نتیجه کاهش عملکرد سلول عضلانی دهلیز باشد. البته اثر مهارى فلوکستین وابسته به دوز است و در غلظتى ۱۰-۱۰۰ برابر غلظت درمانى آن ایجاد مى‌شود.

ممکن است اثر برادیکاردی فلوکستین ناشی از تحریک عصب واگ باشد که با واسطه تحریک گیرنده‌های 5-HT₃ و تسهیل آزاد شدن استیل‌کولین حاصل می‌گردد، زیرا برادیکاردی مربوط به فلوکستین توسط آتروپین جلوگیری می‌شود که مؤید همین نظریه می‌باشد. احتمال دیگر آن است که این برادیکاردی از طریق یکی از مکانیسم‌هایی که داروهای ضدآریتمی ضربان‌های قلب را کند می‌کنند یعنی افزایش پتانسیل آستانه در سلول‌های ضربان‌ساز از طریق انسداد کانال‌های سدیم یا کلسیم ایجاد شده باشد.

در هر صورت، اثرات قلبی سروتونین در حیوانات مختلف متفاوت است و زیر گروه‌های گیرنده‌های سروتونینی در اعمال و فونکسیون قلبی داروهای سروتونرژیک دخالت دارند. از طرفی، آزمایش‌ها نشان داد که فلوکستین می‌تواند از آریتمی‌های ناشی از دوز سمی اواباین در دهلیز مجزای خوچه هندی جلوگیری کند به این ترتیب که اواباین به تنهایی (۱/۲ میکروگرم / میلی‌لیتر) ابتدا باعث افزایش نیروی انقباضی دهلیز شده و سپس جای خود را به آریتمی‌های منظم و پس از چند دقیقه نامنظم داده و بالاخره پس از چند دقیقه برادیکاردی شدید، انسداد و وقفه دهلیز پدید می‌آید ولی مسمومیت قلب با حضور فلوکستین به‌طور مشخصی به تأخیر می‌افتد و شروع آریتمی هم دیرتر به وقوع می‌پیوندد (از ۱/۶ دقیقه به ۵ دقیقه

افزایش یافت، $P < 0/05$)، مدت حیات دهلیز نیز طولانی‌تر می‌شود (از ۱۶ دقیقه به ۴۰ دقیقه افزایش یافت، $P < 0/05$) و بالاخره شکل و نوع آریتمی تغییر می‌یابد و به‌صورت منظم‌تری ظاهر می‌گردد.

مکانیسم اثر فلوکستین در جلوگیری از مسمومیت با اواباین احتمالاً به‌علت دارا بودن اثر شبه‌کینیدینی دارو، یعنی تثبیت غشای سلول و جلوگیری از تبدلات یونی ناشی از مسمومیت با اواباین می‌باشد، زیرا برای برخی از ترکیبات SSRI مانند فلووکسامین اثر شبه‌کینیدینی گزارش شده و یا ممکن است اثر ضدآریتمی فلوکستین ناشی از تغییرات یونی انجام گرفته توسط این دارو باشد، زیرا برخی از داروهای ضدتشنج، مانند فنی‌توین از راه تغییرات یونی در جلوگیری از مسمومیت با اواباین مؤثر هستند و اثر ضدآریتمی نشان می‌دهند.

در اندازه‌گیری‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم بافت، در نتایجی که به‌دست آمده است افزایش یون سدیم و کلسیم بافت دهلیز و کاهش یون پتاسیم توسط اواباین حاصل شده بود که با پیش‌مداوا توسط فلوکستین و از بین رفتن مسمومیت اواباین در دهلیز این تغییرات یونی نیز اصلاح گردید. از طرفی، خود فلوکستین باعث کاهش سدیم و کلسیم و افزایش پتاسیم بافت دهلیز گردید که البته تنها افزایش پتاسیم آن قابل ملاحظه بود.

