



## Original Research Paper

## Evaluation of electrocardiography of dog heart following oral administration of methylphenidate

Mohammad Amin Shahbazi <sup>\*1</sup>, Navab Ghobadi <sup>2</sup>

<sup>1</sup> General Veterinary Administration of Zanjan Province, Iran Veterinary Organization, Zanjan, Iran

<sup>2</sup> Department of Animal Science, Agriculture Faculty, Payam Noor University, Tehran, Iran

---

### Key Words

Ritalin  
P Wave  
Electrocardiography  
Dog

---

### Abstract

**Introduction:** The lymphatic system as a key component in the organism's body can be affected by used drugs. Methylphenidate or Ritalin is widely used to treat behavioral disorders and in some people with depression. The aim of this study was to evaluate the cardiovascular safety of such drugs by evaluating various parameters on the ECG in dogs.

**Materials & Methods:** In this study, 12 native dogs were randomly selected and after clinical study and animal health assessment and ECG, all of them were prescribed Ritalin or methylphenidate at a dose of 10 mg/kg/day for 7 days and immediately after the last dose. Prescriptions were taken again from those ECGs. Data were expressed analysis of variance (ANOVA) was used for data analysis.

**Results:** The results showed that following the use of Ritalin in dogs, significant changes were observed in increasing heart rate, increasing p-wave height, and increasing P-wave length ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** Taking Ritalin can have an effect on heart rate.

---

\* Corresponding Author's email: [aminvet\\_shahbazi@yahoo.com](mailto:aminvet_shahbazi@yahoo.com)

Received: 20 January 2021; Reviewed: 23 February 2021; Revised: 30 April 2021; Accepted: 8 June 2021

(DOI): [10.22034/AEJ.2021.287341.2537](https://doi.org/10.22034/AEJ.2021.287341.2537)

## مقاله پژوهشی

# بررسی وضعیت الکتروکاردیوگرافی قلب سگ به دنبال تجویز خوراکی داروی متیل فنیدیت

محمدامین شهبازی<sup>۱\*</sup>، نواب قبادی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> اداره کل دامپزشکی استان زنجان، سازمان دامپزشکی کشور، زنجان، ایران

<sup>۲</sup> گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

### چکیده

### کلمات کلیدی

**مقدمه:** سیستم لنفوئیدی به‌عنوان عنصر اصلی در ایمنی بدن موجود زنده می‌تواند متاثر از داروهای مصرفی باشد. داروی متیل فنیدیت یا ریتالین به‌صورت گسترده برای درمان اختلالات رفتاری و در برخی از افراد مبتلایان به افسردگی استفاده می‌گردد. هدف از این مطالعه بررسی ایمنی قلبی و عروقی این قبیل داروها با ارزیابی پارامترهای مختلف بر روی نوار قلب در سگ بود.

ریتالین  
موج P  
الکتروکاردیوگرافی  
سگ

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تعداد ۱۲ قلاده سگ بومی به‌طور تصادفی انتخاب گردید و پس از مطالعه بالینی و ارزیابی سلامت حیوانات و اخذ نوار قلب به تمامی آن‌ها داروی ریتالین (متیل فنیدیت) با دوز ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم در روز به‌مدت ۷ روز تجویز گردید و بلافاصله بعد از آخرین دوز تجویزی مجدداً از آن‌ها نوار قلب اخذ گردید. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) مورد استفاده قرار گرفت.

**نتایج:** نتایج نشان داد که به‌دنبال مصرف دارو در سگ‌ها تغییرات معنی‌داری در افزایش ضربان قلب، افزایش ارتفاع موج P، افزایش طول موج P مشاهده می‌شود ( $p \leq 0/05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** مصرف داروی ریتالین می‌تواند اثراتی را بر روی ضربان قلب داشته باشد.

## مقدمه

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تعداد ۱۲ قلاوه سگ بومی به‌طور تصادفی انتخاب گردیدند. سپس مطالعه بالینی به‌منظور ارزیابی سلامت حیوانات از نظر آلودگی‌های انگلی انجام گرفت و در صورت تشخیص بیماری‌های قلبی بعد از ارزیابی نوار قلبی از روند مطالعه حذف می‌گردیدند. در مرحله بعد حیوانات بارنج ۳-۲ سال توزین شده و به‌منظور حذف آلودگی‌های احتمالی انگلی از مبندازول ۱۰۰ میلی‌گرم با ۲۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم در روز به مدت یک هفته استفاده گردید. سپس از همه سگ‌ها در روز اول نوار قلب اخذ شد. پس از آن با تجویز خوراکی ریتالین با دوز ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم به‌مدت ۷ روز مجدداً نوار قلب اخذ گردید. در زمان اخذ نوار قلب سگ‌ها به اتاق ساکت و دور از استرس انتقال یافتند و بدون بی‌هوشی به سمت راست قرار گرفتند. داده‌ها به‌صورت MEAN+SEM بیان شده و برای تجزیه و تحلیل داده روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) مورد استفاده قرار گرفت. مقدار p کم‌تر از ۰/۰۵ برای تعیین سطح معنی‌دار بودن بین دو گروه در نظر گرفته شد.

## نتایج

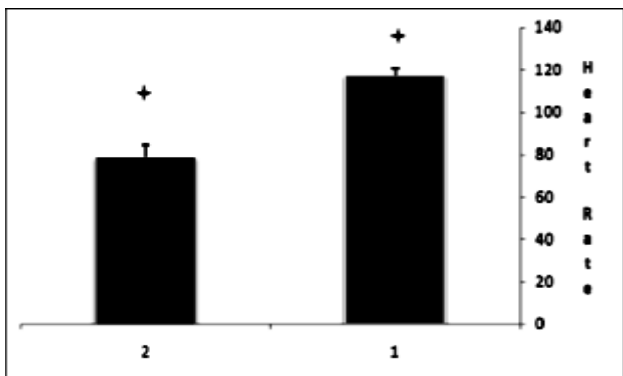
مطابق با اطلاعات موجود در جدول ۱ و نمودارها نتیجه‌های معنی‌دار در هر ستون نمودارها با علامت ستاره مشخص گردیدند. بنابراین معنی‌دارترین تغییرات مربوط به آریتمی‌های دهلیزی است به گونه‌ای که ارتفاع و طول موج p در هر دو  $p \leq 0/05$  هستند. بر خلاف انتظار ارتفاع موج R تغییر معنی‌داری نداشت. اما گاهاً الگوهای افزایش یافته‌ای مشاهده می‌گردد. با این وجود ضربان قلب افزایش قابل توجهی با میانگین ۴۰ ضربان در دقیقه داشت که منجر به کاهش فاصله RR گردید و در پایان پارامترهای دیگر از قبیل فاصله QT و QT تصحیح شده، فاصله PR، طول QRS تغییرات چندانی نداشتند و مانند حالت قبل از تجویز دارو بودند. لازم به ذکر است که گاهاً در قطعه ST تغییراتی تحت عنوان اثر چابی مشاهده می‌گردد.

متیل فنیدیت دارویی است که به‌طور وسیعی در درمان کلی اختلالات بیش‌فعالی و نقص توجه (ADHD Attention Deficit Hyperactivity Disorder) استفاده می‌شود. همچنین این دارو در درمان بیماران (Epidermolysis Bullosa Infection) ABI هم مورد استفاده است. با وجود آثار درمانی ریتالین، گزارش‌های زیادی از سوء مصرف آن وجود دارد که باعث ایجاد نگرانی‌هایی شده است. مطالعات زیادی به‌دنبال مصرف بالای این دارو در درمان اختلالات بیش‌فعالی و نقص توجه و کنترل رفتاری انجام گرفت (۱). مصرف این ماده به‌صورت مزمن موجب اختلالات در رشد حیوانات می‌شود (۲). از طرفی به‌دنبال اختلالات رشد، تغییراتی در وزن مغز، قلب، تخمدان، طحال و پروستات ایجاد می‌گردد (۳). متیل فنیدیت در افرادی که بیماری‌های زمینه‌ای قلبی و عروقی مانند فشار خون بالا و ضربان قلب بالا دارند بیش‌تر عوارض خود را نشان می‌دهد (۴، ۵). در بیماران مبتلا به تشنج که به‌طور مزمن از داروهای آرامبخش مثل کاربامازپین استفاده می‌کردند، این دارو می‌توانست باعث القا و افزایش ضربان قلب شود (۶). به‌طور کلی این دارو دارای اثرات کوتاه مدت برای تحریک روانی به‌عنوان یک آلکالوئید می‌باشد و گاهاً در برخی تغییرات رفتاری حیوانات هم استفاده می‌شود (۴). با این وجود نگرانی‌های فراوانی درباره متیل فنیدیت مطرح است که عبارتند از عدم استفاده صحیح و بی‌رویه در درمان کلی اختلالات بیش‌فعالی و نقص توجه با عوارض کوتاه‌مدتی مانند: کاهش اشتها، حمله قلبی، سایکوزیس، هیجان و حالت تهوع و عوارض بلند مدت مثل آسیب عروقی در رگ‌های قلب و ریه، کلیه و کبد. از دیگر عوارض عمومی می‌توان به پارس کردن زیاد و طولانی، لرزش‌های عضلانی و مردمک گشاد شده اشاره نمود. اگرچه این دارو سال‌هاست که در نسخ یافت می‌شود اما عوارض و پارامترهای نوار قلبی آن در هاله‌ای از ابهام مانده است که در این مطالعه به آن‌ها پرداخته شده است. (۷).

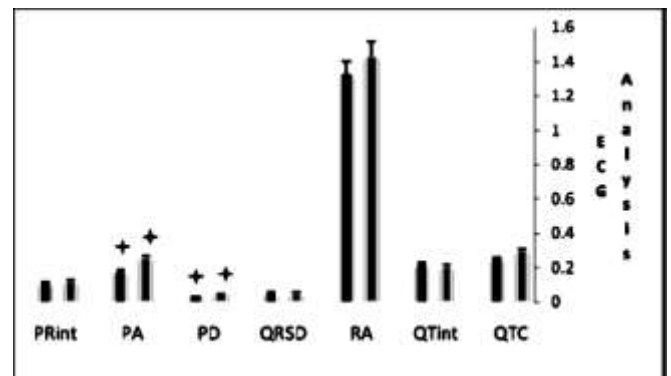
جدول ۱: اطلاعات اولیه حاصل از آنالیز الکتروکاردیوگرافی در سگ‌هایی که با متیل فنیدیت به‌میزان ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم در روز تحت درمان قرار گرفتند

نمودار	HR	PR int	PA	PD	QRS D	RA	QT int	QTC
روز ۰	79 ± 37/5	11 ± 0/05	0/18 ± 0/01	0/04 ± 0/02	0/05 ± 0/002	1/33 ± 0/07	0/22 ± 0/01	0/25 ± 0/01
روز 7	117/33 ± 3/39	0/12 ± 0/07	0/26 ± 0/02	0/06 ± 0/00	0/05 ± 0/005	1/43 ± 0/09	0/21 ± 0/01	0/3 ± 0/01
میانگین P	0/000	0/724	0/005	0/000	0/788	0/221	0/862	0/095

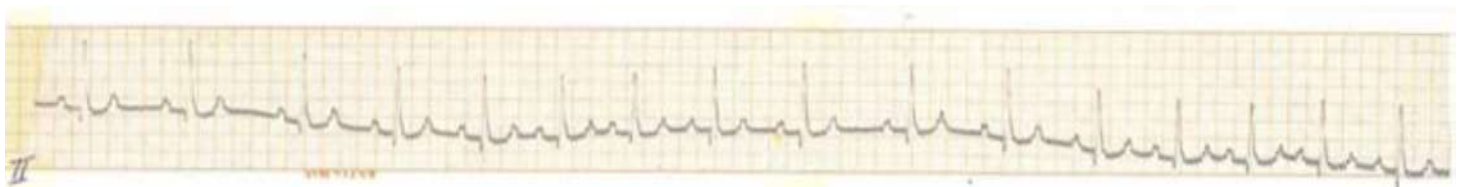
HR= Heart Rate  
QRS D = QRS Duration  
RA=R Amplitude  
QTC=corrected QT interval  
PD= P Duration  
RR int.=RR Interval  
PR int. = PR Interval  
PA= P Amplitude  
QT int.=QT Interval



شکل ۲: نمودار تطبیقی ضربان قلب به‌دنبال تجویز خوراکی متیل فنیدیت ۱۰ به‌میزان میلی‌گرم در روزهای ۰ و ۷



شکل ۱: نمودار مقایسه‌ای پارامترهای الکتروکاردیوگرافی و متیل فنیدیت به‌دنبال تجویز ۱۰ میلی‌گرم در روزهای ۰ و ۷



شکل ۳: نمونه‌ای از نوار قلب بعد از تجویز متیل فنیدیت



شکل ۴: نمونه‌ای از نوار قلب قبل از تجویز متیل فنیدیت

و همکاران تایید گردید که در کودکان مبتلا به ADHD تغییرات معنی‌داری در ضربان قلب مشاهده شد (۱۱). Joyce1 و همکاران، تاکید نمودند که افزایش میزان اپی‌نفرین به‌دنبال مصرف متیل فنیدیت تنها دلیل تغییرات ضربان قلب و فشارخون است. ضمناً، مقادیر افزایش یافته تزریق داخل وریدی متیل فنیدیت (۰/۳ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم) منجر به افزایش اپی‌نفرین پلاسما، ضربان قلب و فشار سیستولی و دیاستولی می‌گردد اما تغییری در مقادیر نوراپی‌نفرین پلاسما ایجاد نمی‌کند که این شواهد متفاوت از اثرات کافئین و D آمفتامین است (۱۲). اگرچه Igenli و همکاران، نشان دادند که متیل فنیدیت فاصله QT را به‌مدت کوتاهی بلافاصله بعد از تجویز کاهش می‌دهد (۱۳) اما یافته‌های اخیر در جدول ۱ مخالف با این پدیده است و تغییرات نه در QT و نه در QT تصحیح مشاهده نگردید. در پایان تاکید می‌گردد که یافته‌های این تحقیق که بر روی سگ انجام گرفت با یافته‌هایی که روی انسان مطالعه شده بود ارتباط نزدیکی داشت و تجویز این دارو منجر به آریتمی‌های دهلیزی با تغییرات در طول موج و ارتفاع موج P دارد.

## بحث

استفاده گسترده از داروی ریتالین برای درمان اختلالات رفتاری و برخی مبتلایان به افسردگی عاملی شد تا تحقیق حاضر به‌منظور مطالعه اثرات این دارو بر الکتروکاردیوگرافی قلب سگ صورت گرفت. Suter و همکاران، گزارش نمودند که دارودرمانی اولین راهکار برای درمان بیماری ADHD است و ریتالین، پرمصرف‌ترین دارو در این زمینه است (۸). متیل فنیدیت به سبب افزایش غلظت آمین‌هایی از قبیل: دوپامین و افزایش ذخایر آن نوع خاصی از نوروترانسمیترهای مهارتی شناخته می‌شود (۹). متیل فنیدیت یک محرک کوتاه‌مدت که به‌عنوان آگونیست غیرمستقیم است و به‌نظر می‌رسد که فعالیت آن با افزایش تحریک عوامل دوپامینرژیک در قشر لیمبیک و قشر پیشانی باشد. متیل فنیدیت دارویی است که از زمان‌های طولانی برای کنترل اختلالات رفتاری استفاده می‌شود (۱۰). در مطالعه Burke و همکاران، دوزهای درمانی متیل فنیدیت اثرات قابل توجهی بر فشارخون نداشت اما میزان ضربان قلب به‌طور قابل توجهی در دوزهای ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم در روز افزایش یافت. همچنان در بررسی Tilly

## منابع

1. **Fazelipoor, S., Hadipour Jahromi, M., Tootiyan, Z., Babaei, L. and Kiaei, S.B., 2012.** Effects of nicotine on sperm motility in male mice under methylphenidate treatment. *Med Sci J Islamic Azad Uni Tehran Med Branch.* 21(1): 1-6.
2. **Markowitz, J.S., DeVane, C.L., Pestreich, L.K., Patrick, K.S. and Muniz, R.A., 2006.** comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threomethylphenidate: an exploratory study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 16(6): 687-698.
3. **Manjanatha, M.G., Shelton, S.D., Dobrovolsky, V.N., Shaddock, J.G., McGarrity, L.G. and Doerge, D.R., 2008.** Pharmacokinetics, dose-range, and mutagenicity studies of methylphenidate hydrochloride in B6C3F1 mice. *Environ Mol Mutagen.* 49(8): 585-593.
4. **Trevor, J., Katzung, B.G., Katzung, S. and Trevor, B., 2007.** Pharmacology Examination and Board Review, First Ed. McGraw-Hill Professional. 359-472.
5. **Reiner, B., M'uller, C., Willaschek, C. and Norozi, K., 2012.** How to Predict the Impact of Methylphenidate on Cardiovascular Risk in Children with Attention Deficit Disorder: Methylphenidate Improves Autonomic Dysfunction in Children with ADHD. *ISRN Pharmacology.* 1-4.
6. **Checchini, M., Magni, M., Scaglione, M. and Vaccarella, A., 1995.** Cardiac effects of carbamazepine therapy. *Minerva Cardioangiol.* 43(9): 379-381.
7. **Stiefel, G. and Besag, F.M., 2010.** Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf.* 33(10): 821-842.
8. **Suter, W., Martus, H.J. and Elhajouji, A., 2006.** Methylphenidate is not clastogenic in cultured human lymphocytes and in the mouse bonemarrow micronucleus test. *Mutat Res.* 607(2): 153-159.
9. **Evans, R.W. and Gualteri, C.T., 1987.** Psychostimulant pharmacology in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2: 29-33.
10. **Burke, D.T., Lee, S.R., Goldstein, R., Schutzbank, J. and Chae, H., 2005.** Effects of Long-Acting Methylphenidate on Heart Rate and Blood Pressure Among Patient with Acquired Brain Injury. *The Journal of Applied Research.* 5(4): 534-542.
11. **Tilly, L.P., Smith, Jr., Francis, W.K., Oyama, M.A. and Sleeper, M.M., 2008.** Manual of Canine and Feline Cardiology. Fourth Ed. Saunders Elsevier. 49-59.
12. **Joyce1, P.R., Nicholls, M.G. and Donald, R.A., 1984.** Methylphenidate increase heart rate, blood pressure and plasma epinephrine in normal subjects. *Life Sciences.* 34: 1707-1711.
13. **Igenli, T.F., Congologlu, A., Ozturk, C., Turkbay, T., Akpınar, O. and Kilicaslan, F., 2007.** Acute effect of methyl phenidate on QT interval duration and dispersion in children with attention deficit hyper activity disorder. *Adv Ther.* 24(1): 182-188.