



## Original Research Paper

## Electrocardiographic status, changes in blood pressure and serum enzymes in dogs after administration of Vigabatrin

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

Vigabatrin  
ECG  
Serum Enzymes  
Blood Pressure  
Dog

---

### Abstract

**Introduction:** Epilepsy is a common neurological disorder. The effect of antiepileptic drugs on cerebral blood flow has long been considered. One of the drugs used in the treatment of epilepsy is Vigabatrin, which is mainly used in the management of partial seizures and spasms. This drug is well absorbed after oral administration and 60 to 80% of it is excreted unchanged in the urine. It can also increase the level of amino butyric acid in the central nervous system by altering heart functional Heart, heart rate and blood pressure.

**Materials & Methods:** In this study 12 dogs were randomly used. After cardiac studies and parasitic infections 5cc of blood samples were taken for serum studies. Vigabatrin was then administration orally at a dose of 500 mg per kg body weight per day for up to 7 days. after which an ECG was taken from the right side of the dogs without anesthesia and stress.

**Results:** The results were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA). level of significance of the results was ( $p \leq 0.05$ ).

**Conclusion:** The results showed that the heart rate decreased and the PR and RR intervals increased.

---

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

Received: 23 March 2021; Reviewed: 25 April 2021; Revised: 29 June 2021; Accepted: 3 August 2021

(DOI): 10.22034/AEJ.2021.291853.2566

## مقاله پژوهشی

## بررسی وضعیت الکتروکاردیوگرافی، تغییرات فشار خون و مقادیر آنزیم‌های سرمی خون سگ بعد از تجویز ویگابترین

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:** صرع یک اختلال نورولوژیکی شایع و از مدت‌ها پیش اثر داروی ضدصرع بر جریان خون مغزی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از داروهای کاربردی در درمان صرع ویگابترین است که عمدتاً در درمان تشنج جزئی و اسپاسم استفاده می‌شود. این دارو به دنبال مصرف خوراکی به خوبی جذب می‌شود و ۶۰ الی ۸۰ درصد آن از طریق ادرار به صورت تغییر نیافته دفع می‌شود. هم‌چنین می‌تواند سطح اسیدآمینوبوتیریک سیستم عصبی مرکزی را بالا ببرد به طوری که باعث تغییر در عملکرد قلب، ریتم قلب، ضربان قلب و فشار خون شود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۱۲ قلاده سگ به طور تصادفی مورد استفاده قرار گرفتند که بعد از مطالعات قلبی و آلودگی‌های انگلی ۵ سی‌سی نمونه خون جهت مطالعات سرمی اخذ گردید سپس ویگابترین به صورت خوراکی به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز تا ۷ روز استفاده شد که پس از آن بدون بی‌هوشی و استرس در سگ‌ها از سمت راست آن‌ها نوار قلب اخذ گردید. **نتایج:** نتایج به دست آمده تحت تجزیه و تحلیل به روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) قرار گرفت. سطح معنی‌دار بودن نتایج به صورت  $p \leq 0/05$  بود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که به دنبال مصرف دارو ضربان قلب کاهش یافته و فواصل امواج PR و RR افزایش دارد.

## مقدمه

را مسدود می‌کند (۱۰). بنابراین با توجه به افزایش سطح گابا در مغز و عوارض جانبی گابا افزایش پارامترهای الکتروکاردیوگرافی، غلظت آنزیم‌های سرم و فشار خون مشاهده شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه در شهر همدان بر روی ۱۲ قلاده سگ که به‌طور تصادفی انتخاب شدند انجام شد. قبل از مطالعه به معاینه بالینی حیوانات از نظر سیستم قلبی و آلودگی‌های انگلی پرداخته شد و با مشاهده هرگونه مشکل مادرزادی از جمله سوفل، صداهای قلبی، احتمال آلودگی به انگل دیروفیلاریا ایمیتیس و مشاهده ECG غیرطبیعی سگ‌های مشکوک و بیمار از مطالعه خارج شدند. پس از معاینات اولیه سگ‌ها وزن‌کشی شده و تحت درمان داروی انگلی مبندازول با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر ۲۰ کیلوگرم وزن به مدت ۱ هفته به‌صورت خوراکی قرار گرفتند تا آلودگی‌های انگلی به حداقل برسد. وزن سگ‌های انتخاب شده در این مطالعه بین ۲۵-۲۰ کیلوگرم وزن با میانگین سنی ۳-۲ سال بود. سپس با شروع کار از همه آن‌ها در روز اول نوار قلب اخذ شد و برای بررسی فشار خون ۵ سی‌سی خون دریافت شد سپس در هر سگ داروی ویگابترین به‌صورت خوراکی به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۷ روز متوالی استفاده شد بلافاصله پس از آخرین دوزهای دریافتی سگ‌ها به اتاق آرام و عاری از تنش و استرس منتقل شدند سپس از سگ‌ها از سمت راست بدن الکتروکاردیوگرافی قلبی اخذ شد و نتایج به‌دست آمده به‌صورت MEAN+SEM بیان شده و برای تجزیه و تحلیل داده روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و مقایسه میانگین‌ها از آزمون TUKEY استفاده شد و سطح p کم‌تر از ۰/۰۵ برای تعیین سطح معنی‌دار بودن بین دو گروه در نظر گرفته شد.

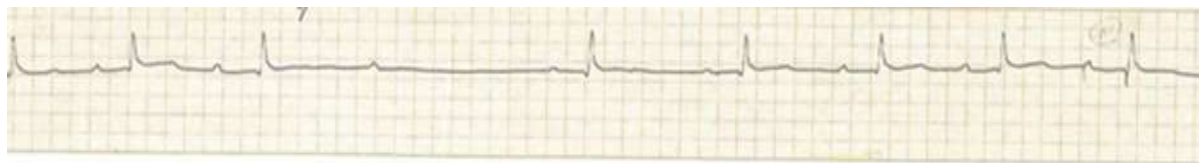
## نتایج

نتایج بررسی وضعیت الکتروکاردیوگرافی، تغییرات فشار خون و مقادیر آنزیم‌های سرمی خون سگ بعد از تجویز ویگابترین در جدول ۱ و نمودارها به‌شرح زیر به‌دست آمد.

ویگابترین در سال ۲۰۰۹ توسط (FDA Food and Drug Administration) به‌دنبال بحث‌های طولانی مدت و مطالعات بالینی تأیید شد. علی‌رغم این واقعیت که واگابترین در ترکیب با سایر داروهای ضد‌صرع برای درمان صرع استفاده می‌شود اما به‌وضوح به عنوان تک‌درمانی برای درمان اسپاسم نوزادان (سندرم وست) نشان داده می‌شود (۱، ۲). علاوه بر این بسیاری از داروهای ضد‌صرع به عنوان داروی تک‌درمانی و یا به‌عنوان داروی کمکی برای درمان تشنج‌های جزئی کاربرد دارد که این مشکلات معمولاً با استفاده از داروهای ضد‌صرع متعدد کنترل می‌شوند (۳). مشکل درمان تشنج به‌دلیل خطرات افزایش مرگ و میر نگران‌کننده است. در بیماران صرعی خطر صدمات تصادفی، آسیب مغزی یا شناختی و شرایط روانی افزایش چشمگیری دارد. صرع هم‌چنین می‌تواند منجر به مرگ ناگهانی، مرگ تصادفی و خودکشی شود (۲). ویگابترین به‌عنوان یک آگونیست غیرمستقیم گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA= $\gamma$ -Amino butyric acid) عمل می‌کند، که اثرات بالینی آن را از طریق انتخابی و غیر رقابتی منتشر می‌کند، این دارو با افزایش سطح مغز از طریق مهارکننده اسید آمینوبوتیریک گابا به‌عنوان یک بازدارنده برگشت ناپذیر گابا ترانس آمیناز عمل می‌کند (۳، ۴). افزایش سطح گابا در مغز منجر به تاخیر در توسعه فشار خون می‌شود و به‌طور قابل توجهی نوروهای گابا در مغز به کنترل قلب و عروق مرکزی کمک می‌کند (۵). افسردگی قلبی عروقی طولانی مدت در پاسخ به گابا می‌تواند کاهش یابد (۶). مهارکننده‌های گابا ممکن است حداقل تا حدی با فعال شدن گیرنده‌های گابا باعث افسردگی قلبی عروقی شوند و پاسخ عمده‌ها توسط سیستم آدرنرژیک مرکزی ایجاد شود. در برخی از مطالعات نشان داده شده که تعامل با هیستامین محیطی به اثرات قلبی عروقی گابا کمک می‌کند (۷). ویگابترین یک آنتاگونیست آنزیم بسیار خاص است. تقریباً ۱۰۰۰ برابر تفاوت بین فعالیت آن در برابر آمینوترانس آمیناز گاما-آمینو اسیدبوتیریک و آلانین آمینوترانسفراز وجود دارد (۸، ۹). این اثر آنتاگونیستی آلانین L، یک بستر طبیعی برای آلانین آمینوترانسفراز دارد، بنابراین ویگابترین می‌تواند اتصال آنزیم آلانین



شکل ۱: نمونه‌ای از نوار قلب قبل از تجویز ویگابترین

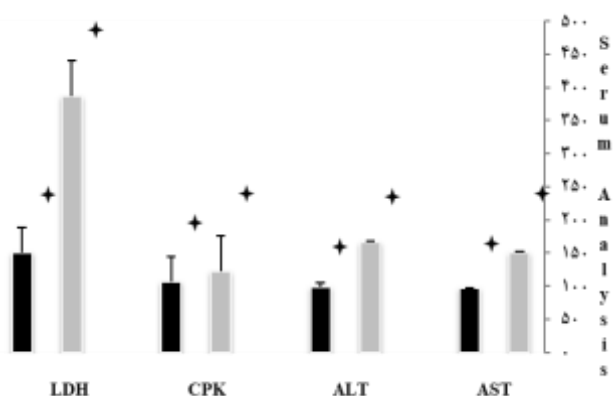


شکل ۲: نمونه‌ای از نوار قلب بعد از تجویز ویگابترین

جدول ۱: داده‌های اولیه به‌دست آمده از ECG، فشار خون، تجزیه و تحلیل سرم در سگ‌هایی که با ویگابترین با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز

روز	HR	PR int	PA	PD	QRS D	RA	QT int	QTC	LDH	CPK	ALT	AST	SBP	DBP
۰	۹۷/۶۶±۲/۴۷	۰/۱۲±۰/۰۳	۰/۲۵±۰/۰۱	۰/۰۴±۰/۰	۰/۰۵±۰/۰۰۲	۱/۱۶±۰/۰۵	۰/۲۱±۰/۰۰۳	۰/۲۶±۰/۰۰۵	۱۵۰±۲۸/۳	۱۰۶/۶۶±۴/۴۱	۹۸/۳۳±۱/۰۵	۹۶/۶۶±۱/۰۵	۲۰۶/۶۶±۹/۱۸	۱۵۶/۶۶±۵/۵۷
۷	۸۹/۶۶±۳/۵۷	۰/۱۴±۰/۰۲	۰/۱۶±۰/۰۲	۰/۰۲±۰/۰۰۵	۰/۰۵±۰/۰۰۲	۰/۹۳±۰/۰۸	۰/۲۳±۰/۰۱	۰/۲۸±۰/۰۰۹	۲۸۶/۶۶±۵۴/۳۲	۱۲۱/۶۶±۵/۹۷	۱۶۶/۶۶±۵/۸۶	۱۵۱±۰/۶۳	۱۴۵±۳/۱۶	۱۲۰±۰/۰
P value	۰/۱۹۶	۰/۳۷۵	۰/۰۱۴	۰/۱۴۵	۱/۰۰۰	۰/۰۴	۰/۲۶۶	۰/۱۶۶	۰/۰۲۵	۰/۰۳۱	۰/۰۱۲	۰/۰۱	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰

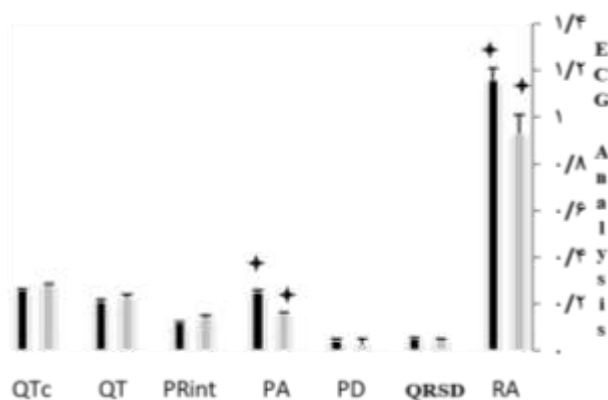
HR= Heart Rate, QTc=corrected QT interval, PR int. = PR Interval, QRS D = QRS Duration, PD= P Duration, PA= P Amplitude, RA = R Amplitude, RR int. = RR Interval, SBP= Systolic Blood Pressure, DBP= Diastolic Blood Pressure, QT int. = QT Interval



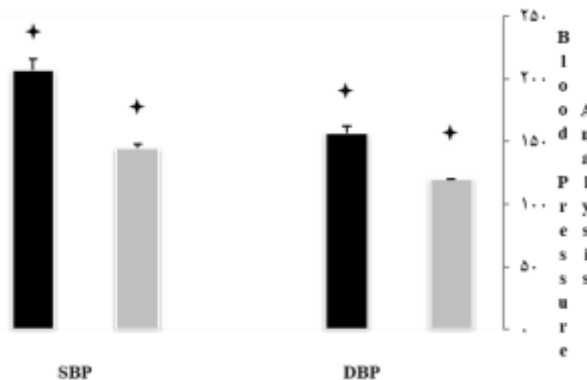
شکل ۳: نمودار مقایسه‌ای پارامترهای سرم خون به‌دنبال مصرف ویگابترین با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در روز به‌صورت خوراکی در روزهای ۰، ۷

اگرچه برخی از تغییرات در پارامترهای الکتروکاردیوگرافی وجود داشت اما مهم‌ترین موضوع مربوط به حرکات قلب است به‌طوری‌که در آن دامنه موج P در کنار دامنه موج R با میانگین  $p \leq 0.05$  میلی‌ولت تغییر می‌کند. هم‌چنین فاصله امواج QT و QT اصلاح شده با مقادیر  $p \leq 0.266$  و  $p \leq 0.166$  نشان داده شد. پارامترهای دیگری مانند: طول مدت موج P، فاصله موج PR، مدت موج QRS در همان زمان و قبل از تجویز قطع شد. سطح آنزیم‌های سرمی خون به‌ویژه LDH تقریباً به‌دو برابر میزان استاندارد افزایش یافت به‌طوری‌که میزان آن  $8 \pm 33/150$  بود و پس از مصرف دارو به  $386/66 \pm 54/32$  تغییر یافت ( $P < 0.05$ ). اما کراتین فسفوکیناز تغییر چندانی نشان نداد و سطح LDH آن از  $106 \pm 4/21$  به  $121/66 \pm 5/97$  بهبود یافت ( $P < 0.05$ ). ALT و AST به‌طور یکسان تغییرات قابل توجهی در مقایسه با CPK LDH داشتند به‌طوری‌که که AST با میانگین  $96/66 \pm 1/0.5$  پس از ۷ روز مصرف دارو

۱۰۵



شکل ۲: نمودار مقایسه‌ای پارامترهای ECG. به‌دنبال مصرف ویگابترین به‌میزان ۵۰۰ میلی‌گرم در روز به‌صورت خوراکی در روزهای ۰، ۷



شکل ۴: نمودار مقایسه‌ای فشار خون به‌دنبال مصرف ویگابترین به‌میزان ۵۰۰ میلی‌گرم در روز به‌صورت خوراکی در روزهای ۰، ۷

نظر می‌رسد که چنین داروهایی نه تنها عوارض جانبی منفی بر روی همودینامیک قلب و نوار قلب دارند بلکه پتانسیل زیادی برای افزایش غلظت آنزیم سرم نیز دارند.

## منابع

1. McClelland, D., Evans, R.M., Barkworth, L., Martin, D.J. and Scott, R.H., 2004. BMC.
2. Monté, C.P., Arends, J.B., Tan, I.Y., Aldenkamp, A.P., Limburg, M. and de Krom, M.C., 2007. Sudden unexpected death in epilepsy patients: Risk factors. A systematic review. *Seizure*. 16(1): 1-7.
3. James, W., Wheless, R., Eugene, R., Stephen, D. and Collins, V., 2007. The Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics. 4: 163-172.
4. Hosking, S.L., Roff Hilton, E.J., Embleton, S.J. Gupta, A.K., 2003. Epilepsy patients treated with vigabatrin exhibit reduced ocular blood flow. *Br J Ophthalmol*. 87: 96-100.
5. Singewald, N., Fitscher, A. and Philippu, A., 1992. Effects of gamma-vinyl GABA (vigabatrin) on blood pressure and body weight of hypertensive and normotensive rats, *naunyn-schmiedeberg's archpharmacol*. 345: 181-186.
6. 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.
7. Loscher, W., 1982. Cardiovascular effects of GABA, GABA-aminotransferase inhibitors and valproic acid following systemic administration in rats, cats and dogs: pharmacological approach to localize the site of action, *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 257(1): 32-58.
8. Richens, A., McEwan, J.R., Deybach, J.C. and Mumford, J.P., 1997. Evidence for both in vivo and in vitro interaction between vigabatrin and alanine transaminase, *Br J Clin Pharmacol*. 43(2): 163-168.
9. Trevor, J., Katzung, B.G. and Susan, B., 2007. *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review*, First Ed. McGraw-Hill Professional. 359-472.
10. Okumura, H., Omote, M. and Takeshita, S., 1996. In vitro effects of the novel anti-epileptic agent vigabatrin on alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activities in rat serum. *Arzne imittel forschung*. 46(5): 459-462.
11. Cheung, M.Y. and Viney, M., 2007. *Anesth Analg*. 105(4): 1127-1129.
12. Kondo, T., Fromm, G.H. and Schmidt, B., 1991. *Epilepsy Res*. 8(3): 226-231.
13. Guerrero-Figueroa, R., Escobar-Juyo, A., Caballero García, G. and Blanco-Castillo, I.P., 1999. *Rev Neurol*. 29(12): 1147-1153.
14. Alden, K.J. and García, J., 2001. *J Pharmacol Exp Ther*. 297(2): 727-235.
15. Boroujerdi, A., Kim, H.K., Lyu, Y.S., Kim, D.S., Figueroa, K.W., Chung, J.M. and Luo, Z.D., 2008. *Pain*. 139(2): 358-366.
16. Libby, P., Bonow, R.O., Mann, D.L. and Zipes, D.P., 2008. *Braunwald's Heart Disease*, Eighth Ed. Philadelphia, Saunders Elsevier. 149-974.

به  $151 \pm 0.63$  رسید ( $P < 0.05$ ) و سطح ALT به  $166/66 \pm 5/86$  رسید. پس از مصرف ویگابترین مهم‌ترین نتایج در این ارزیابی خون مربوط به فشار خون سیستولیک و دیاستولیک است که به‌طور مشابه مقدار ( $P < 0.05$ ) را نشان داد که فشار خون سیستولیک با میانگین  $206/96 \pm 66/118$  بود و پس از تجویز دارو به  $145 \pm 3/16$  رسید ولی فشارخون دیاستولیک با  $156/66 \pm 5/5$  شروع شد و با 40 واحد کاهش در ضربان به 120 ضربان در دقیقه رسید.

## بحث

در این مطالعه، اثر تجویز خوراکی واگابترین به میزان 500 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز تا 7 روز متوالی به منظور تشریح رفتار الکتریکی قلب سگ انجام شد که نتایج این مطالعه کاهش میزان ضربان قلب و افزایش فواصل امواج PR و RR را نشان داد. در یک مطالعه تجربی در سال 1982 نشان داده شد که GABA و مهارکننده‌های GABA-T ممکن است حداقل تا حدی با فعال شدن گیرنده‌های GABA باعث آسیب‌های قلبی عروقی شوند و پاسخ عمدتاً توسط سیستم آدرنرژیک مرکزی واسطه باشد (7). در مطالعه Cheung و همکاران، مشاهده شد که آسیستول ناشی از درد را می‌توان با داروهایی مانند گاباپنتین، آمی‌تریپتیلین و اسپری بینی فنتانیل کنترل کرد (11). مکانیسم‌های مختلف عملکرد ویگابترین در کتاب‌های مختلف مرجع ارائه شده است. ویگابترین آنالوگ اسید آمینه بوتیریک گاما (GABA) است و دارای طیف وسیعی از درمان‌ها است، بخشی از عملکرد خود را از طریق انتقال دهنده‌های عصبی GABA انجام می‌دهد (1، 12). علاوه بر این، ویگابترین می‌تواند اثرات خود را با تنظیم عملکرد کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ و مهار کانال‌های سدیم انجام دهد (13). ویگابترین می‌تواند با اتصال به زیرواحدهای آلفا-2 دلتا-1 از کانال‌های کلسیم، کانال‌های کلسیم را مهار کرده و از انتقال یون‌های کلسیم به سلول‌های عصبی و میوسیت‌ها جلوگیری کند (14، 15). بنابراین، باید در نظر گرفته شود که ویگابترین در قلب سگ از طریق تأثیر بر زیرواحدهای آلفا-2 دلتا-1 از کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ باعث ضعف عملکرد قلب می‌شود و این دارو می‌تواند شدت انقباضات عضله قلب را کاهش دهد (16). از طرف دیگر، از آن‌جا که ماهیت این دارو آمینو اسیدی است، به‌نظر می‌رسد به‌عنوان داروی تضعیف‌کننده سیستم عصبی، از طریق مکانیسم‌های ضد اضطراب، ویگابترین می‌تواند باعث رفتارهایی مانند انسداد قلب درجه دو الکتروکاردیوگرافی، کاهش ضربان قلب و غیره شود. واضح است که، این مطالعه اثرات تضعیف‌کننده ویگابترین بر قلب سگ را تعیین کرده است. با این وجود ذکر این نکته ضروری به