

تأثير عقار نبيفلول، كارفيديلول وميتوبرولول على سمية القلب المحدثه تجريبيا بعقار الدوكسوروبيسين في الجرذان.

رسالة ماجستير
مقدمه من

الطبيبة / إيمان سيد سعيد

معيد الفارماكولوجيكلية الطب، جامعة الفيوم
بكالوريوس الطب والجراحة
توطنة للحصول على درجة الماجستير في الفارماكولوجي

تحت إشراف

الأستاذة الدكتورة/ عايدة عبد الله خطاب

أستاذ الفارماكولوجي
كلية الطب جامعة القاهرة

الأستاذة الدكتورة/ سوسن عبد العزيز صادق

أستاذ الفارماكولوجي
كلية الطب - جامعة الفيوم

الدكتورة/ أماني نبيل شفيق

أستاذ مساعد الفارماكولوجي
كلية الطب - جامعة القاهرة

كلية الطب - جامعة القاهرة

٢٠١١

المخلص العربي

أجريت هذه الدراسة لتقييم سمية القلب المحدثه تجريبياً بدواء الدوكسوروبيسين وتوضيح ومقارنة دور مثبطات مستقبلات بيتا (نيفلول، كارفيديلول وميتوبرولول) على انقباض عضلة القلب وعدد النبضات في القلب المعزول في الجرذان باستخدام جهاز لنجن دورف. وقدم أيضاً دراسة تأثير مثبطات مستقبلات بيتا على بعض قياسات الموجات الصوتية في الجرذان المحدث بها سمية القلب بدواء الدوكسوروبيسين. وفي هذه الدراسة تم استخدام ٤٨ من الجرذان التي تزن ٢٠٠ إلى ٢٥٠ جم حيث قسمت هذه الجرذان إلى ثلاث مجموعات رئيسية:

• المجموعة الأولى: المجموعة الضابطة

تتقسم إلى أربع مجموعات فرعية وتتكون كل مجموعة من ٦ جرذان

- المجموعة الفرعية الأولى:- المجموعة الضابطة الطبيعية

تم حقن هذه الجرذان ٥. مليلتر ماء مقطر داخل الغشاء البريتوني يوماً بعد يوم لمدة ١٢ يوم وكذلك مليلتر واحد من الماء المقطر عن طريق الفم يومياً لمدة ١٢ يوم.

- المجموعة الفرعية الثانية:- نيفلول

تم حقن جرذان هذه المجموعة ٥. مليلتر ماء مقطر داخل الغشاء البريتوني يوماً بعد يوم لمدة ١٢ يوم وكذلك نيفلول ١٠ ملليجرام/كيلو جرام يومياً عن طريق الفم لمدة ١٢ يوم.

- المجموعة الفرعية الثالثة:- كارفيديلول

تم حقن جرذان هذه المجموعة ٥. مليلتر ماء مقطر داخل الغشاء البريتوني يوماً بعد يوم لمدة ١٢ يوم وكذلك كارفيديلول ١٠ ملليجرام/كيلو جرام يومياً عن طريق الفم لمدة ١٢ يوم.

- المجموعة الفرعية الرابعة:- ميتوبرولول

تم حقن جرذان هذه المجموعة ٥. مليلتر ماء مقطر داخل الغشاء البريتوني يوماً بعد يوم لمدة ١٢ يوم وكذلك ميتوبرولول ٣٠مليجرام/كيلو جرام يومياً عن طريق الفم لمدة ١٢ يوم

● المجموعة الثانية: مجموعة الدوكسوروبيسين

وتتكون من ٦ جرذان

تم حقن جرذان هذه المجموعة بدواء الدوكسوروبيسين ٣مليجرام/كيلو جرام داخل الغشاء البريتوني يوماً بعد يوم لمدة ١٢ يوم. كما أعطيت جرذان هذه المجموعة الماء المقطر ١مليلتر عن طريق الفم يومياً لمدة ١٢ يوم.

● المجموعة الثالثة: مثبطات مستقبلات بيتا

وتتقسم إلى ثلاث مجموعات فرعية لكل منها ٦ جرذان

- المجموعة الفرعية الأولى:- مجموعة الدوكسوروبيسين والكارفيديلول

تم حقن جرذان هذه المجموعة بدواء الدوكسوروبيسين ٣مليجرام/كيلو جرام داخل الغشاء البريتوني يوماً بعد يوم لمدة ١٢ يوم وكذلك أعطيت جرذان هذه المجموعة دواء الكارفيديلول ١٠مليجرام/كيلو جرام يومياً لمدة ١٢ يوم بالفم بدءاً من حقن الدوكسوروبيسين.

- المجموعة الفرعية الثانية:- مجموعة الدوكسوروبيسين و النيفلول

تم حقن جرذان هذه المجموعة بدواء الدوكسوروبيسين ٣مليجرام/كيلو جرام داخل الغشاء البريتوني يوماً بعد يوم لمدة ١٢ يوم وكذلك أعطيت جرذان هذه المجموعة دواء النيفلول ١٠مليجرام/كيلو جرام يومياً لمدة ١٢ يوم بالفم بدءاً من حقن الدوكسوروبيسين.

- المجموعة الفرعية الثالثة:- مجموعة الدوكسوروبيسين والميتوبرولول

تم حقن جرذان هذه المجموعة بدواء الدوكسوروبيسين ٣مليجرام/كيلو جرام داخل الغشاء البريتوني يوماً بعد يوم لمدة ١٢ يوم وكذلك أعطيت جرذان هذه المجموعة دواء الميتوبرولول ٣٠مليجرام/كيلو جرام يومياً لمدة ١٢ يوم بالفم بدءاً من حقن الدوكسوروبيسين.

* بعد انتهاء إعطاء الأدوية (١٢ يوم) تم عمل الموجات الصوتية على القلب لجميع الجرذان فى كل المجموعات حيث تم قياس أبعاد البطين الأيسر خلال فترة الانقباض والانبساط و قياس نسبة القصر خلال عملية الانقباض و كذلك معدل ضخ الدم

$$\text{نسبة القصر} = \frac{\text{أبعاد البطين الأيسر خلال فترة الانقباض} - \text{أبعاد البطين الأيسر خلال فترة الانبساط}}{\text{أبعاد البطين الأيسر خلال فترة الانبساط}} \times 100\%$$

وبعد عمل الموجات الصوتية تم إزالة القلب لكل المجموعات لقياس شدة انقباض عضلة وعدد نبضات القلب باستخدام جهاز لنجن دورف حيث تم قياس انقباض عضلة القلب استجابة لجرعات ٣، ٦، ١٢ ميكرومول من دواء الأيزوبرتينول حيث تم تسجيل الإنقباضات على جهاز بورلاب المتصل بمحول إلى قمة القلب. وتم أيضاً قياس عدد نبضات القلب لكل المجموعات وبعد ذلك تم حفظ القلب لمدة ٢٤ ساعة فى ١٠% فورملين لحين الفحص الباثولوجى.

-وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة نقصاً ذا دلالة إحصائية فى نسبة القصر خلال عملية الانقباض وكذلك معدل ضخ الدم فى مجموعة الدوكسوروبيسين مقارنةً بالمجموعات الضابطة الأخرى.

وكذلك أوضحت النتائج الدور الوقائى لمجموعات مثبطات مستقبلات بيتا (نبيفلول، كارفيديلول وميتوبرولول) حيث زاد نسبة القصر خلال عملية الانقباض وكذلك معدل ضخ الدم زيادة ذات دلالة إحصائية مقارنة بمجموعة الدوكسوروبيسين (المجموعة الثانية) وأوضحت النتائج أيضاً أن التأثير الوقائى لدواء الكارفيديلول كان الأفضل وأنه ليس هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتى الكارفيديلول والنبيفلول.

وبدراسة تأثير انقباض عضلة القلب استجابة لدواء الأيزوبرتينول (٣، ٦، ١٢) ميكرومول فى القلب المعزول وجد نقص ذو دلالة إحصائية فى مجموعة الدوكسوروبيسين (المجموعة الثانية) مقارنة بالمجموعة الضابطة الأولى.

وكذلك أوضحت النتائج التأثير الوقائى لدواء الكارفيديلول على انقباض عضلة القلب فى القلب المعزول حيث زاد انقباض عضلة القلب زيادة ذات دلالة إحصائية استجابة لكل الجرعات المستخدمة من دواء الأيزوبرتينول (٣، ٦، ١٢) فى مجموعة الدوكسوروبيسين + الكارفيديلول بينما زاد انقباض عضلة القلب فى مجموعة الدوكسوروبيسين + النبيفلول استجابة لجرعتى ١٢، ٦،

ميكرومول فقط وايضا كان التأثير على انقباض عضلة القلب فى مجموعة الدوكسوروبيسين+ الميتوبرولول استجابة لكل جرعات الأيزوبرتينول تأثيراً ليس ذو دلالة إحصائية.

- أوضحت الدراسة أيضاً نقصاً ذا دلالة إحصائية فى عدد نبضات القلب المعزول استجابة لجرعات الأيزوبرتينول فى المجموعة الثانية (الدوكسوروبيسين).

- كما أوضحت الدراسة أيضاً التأثير الوقائى لمثبطات مستقبلات بيتا (نيفلول، كارفيديلول وميتوبرولول) حيث زاد معدل نبضات القلب المعزول زيادة ذات دلالة إحصائية استجابة لدواء الأيزوبرتينول (٣، ٦، ١٢) مقارنة بمجموعة الدوكسوروبيسين (المجموعة الثانية).

- وأوضحت الدراسة الباثولوجية للقلب باستخدام صبغة التولودين الزرقاء أن الجرذان التى تم إعطائها دواء الدوكسوروبيسين (المجموعة الثانية) أظهرت أعلى معدل إحتشاء فى عضلة القلب مستوى (٣) بينما أظهرت مجموعة الدوكسوروبيسين+النيفلول إحتشاء فى القلب مستوى (١) بينما أظهرت مجموعة الدوكسوروبيسين+ الكارفيديلول معدل إحتشاء (١.٥)

كما أوضحت مجموعة الدوكسوروبيسين+ الميتوبرولول إحتشاء فى القلب مستوى (٢)

وبذلك يتضح أن تأثير دواء النيفلول على سمية القلب المحذثة دواء الدوكسوروبيسين كان هو

الأفضل.