

The Effect of Hyoscine-N-Butylbromide on Respiratory Sinus Arrhythmia in Healthy Young Subjects

Ali Kahani¹,
Abbas Forotan²,
Esmail Akbari¹

¹ Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received June 2, 2013 ; Accepted October 29, 2013)

Abstract

Background and purpose: Fluctuations in the heart rate can be affected by many factors such as breathing. The amplitude of heart rate variability during inhalation and exhalation provides a quantitative measure that puts the estimate of cardiac vagal function which is considered. The aim of this study was to investigate the effect of a single dose of hyoscine-N-butylbromide (hyoscine) on the amplitude of heart rate variability, namely cardiac vagal activity.

Material and methods: 15 healthy young male subjects participated in the study. Each subject came to the laboratory twice with one week interval. Before and one hour after intramuscular injection of hyoscine or placebo, normal and deep breathing tests were performed every 10 minutes. The amplitude of respiratory sinus arrhythmia (RSA) associated with cardiac vagal activity between periods before and after administration of the drug/ or placebo were analyzed by RM_ANOVA.

Results: Comparing with normal breathing, deep breathing increases the amplitude of the RSA. The One way ANOVA of RSA showed that hyoscine reduced the RSA amplitude that at 50 min after injection returned to basal level. Similar results were also observed during normal breathing test except that RSA amplitude at 40 min after injection of hyoscine returned to baseline.

Conclusion: Overall, the findings of this study showed that intramuscular injection of 20 mg hyoscine reduces cardiac vagal activity that returned to base line 40-50 minutes after the injection.

Keywords: Hyoscine- N-butyl bromide, respiratory sinus arrhythmia

J Mazand Univ Med Sci 2014; 24(109): 134-141 (Persian).

تأثیر هیوسین-ان-بوتیل بروماید بر آریتمی سینوسی-تنفسی در افراد جوان سالم

سید علی کاهانی^۱سید عباس فروتن^۲اسماعیل اکبری^۱

چکیده

سابقه و هدف: نوسان در ضربان قلب تحت تأثیر عوامل مختلفی ایجاد می‌شود که یکی از این عوامل تنفس است. دامنه نوسان ضربان قلب طی دم و بازدم معیاری کمی در اختیار ما قرار می‌دهد که بر آوردی از عملکرد واگ قلبی محسوب می‌شود. هدف ما از انجام این مطالعه بررسی اثر تک دوز هیوسین بر دامنه نوسان ضربان قلب و میزان عملکرد واگ قلبی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر مداخله‌ای یک سوکور از نوع متقاطع می‌باشد که در آن ۱۵ آزمودنی مذکر جوان سالم شرکت کردند. هر آزمودنی دو بار با فاصله یک هفته مراجعه می‌کرد. قبل و به مدت یک ساعت بعد از تزریق عضلانی هیوسین یا پلاسبو، آزمون تنفس عادی و عمیق کنترل شده هر ۱۰ دقیقه انجام شد. معیار مربوط به عملکرد واگ یعنی دامنه آریتمی سینوسی تنفسی (RSA) بین قبل و زمان‌های بعد از تزریق دارو یا پلاسبو توسط RM_ANOVA آنالیز شد.

یافته‌ها: تنفس عمیق به طور واضحی سبب افزایش دامنه RSA شد. آنالیز واریانس یک طرفه معیار RSA در آزمون تنفس عمیق نشان داد که هیوسین-ان-بوتیل بروماید باعث کاهش دامنه RSA شد که در دقیقه ۵۰ بعد از تزریق، به حد پایه برگشت. نتایج مشابهی طی آزمون تنفس عادی کنترل شده نیز مشاهده شد، با این تفاوت که دامنه RSA در دقیقه ۴۰ پس از تزریق هیوسین به میزان پایه برگشت.

استنتاج: یافته‌های این مطالعه نشان داد که تزریق عضلانی ۲۰ میلی‌گرم آمپول هیوسین سبب کاهش فعالیت واگ قلبی می‌شود که در دقیقه ۴۰ و ۵۰ بعد از تزریق به سطح پایه می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: هیوسین-ان-بوتیل-بروماید، آریتمی سینوسی تنفسی، آزمون تنفس عمیق

مقدمه

به مهار آن‌ها است (۱). هیوسین-ان-بوتیل بروماید در شرایط بالینی از داروهای پرمصرف در درمان اسپاسم احشاء شکمی (۲)، سندرم روده تحریک پذیر (۳) و بیماری حرکت (۴) می‌باشد.

هیوسین-ان-بوتیل بروماید یک ترکیب آنتی‌موسکارینی با آمونوم چهارتایی است و لذا قادر به عبور از سد خونی مغزی نیست. این دارو تمایل اتصالی به همه ۵ گیرنده موسکارینی دارد و به طور رقابتی قادر

E-mail: akbari_esmaeil@yahoo.com

مؤلف مسئول: اسماعیل اکبری- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۷/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۸/۷

تنفس از عواملی است که بر روی عملکرد سیستم اعصاب خودمختار اندام های مختلف، مانند قلب تأثیر می گذارد (۵). تأثیر تنفس بر ضربان قلب به صورت افزایش ضربان قلب هنگام دم و کاهش ضربان قلب هنگام بازدم بروز می کند که ناشی از نوسان در فعالیت سیستم اعصاب سمپاتیک و به ویژه عصب واگ قلبی است (۶). این نوسان در ضربان قلب با منشا تنفس به آریتمی سینوسی - تنفسی RSA (Respiratory sinus Arrhythmia) معروف است و لذا کمی سازی نوسان ضربان قلب طی مراحل دم و بازدم در قالب آزمون های تنفس عادی و عمیق کنترل شده، شاخص هایی از عملکرد سیستم عصبی خود مختار قلبی به دست می دهند.

سنجش شاخص های عملکرد شاخه واگ در آزمون های خودمختار قلبی از جمله تنفس عادی و عمیق کنترل شده در شرایط مختلف بالینی اطلاعات ارزشمندی برای برآورد میزان سلامت یا آسیب سیستم عصبی خود مختار قلبی - عروقی فراهم می کند (۸،۷). گزارش های متعدد تغییر معیارهای عملکرد RSA را در بیماران دیابتی (۱۰،۹)، بیماری عروق کرونر (۱۱) و پس از سکته قلبی (۱۲) نشان داده اند. از موارد استفاده از آزمون های خودمختار قلبی، ارزیابی پاسخ سیستم عصبی خودمختار به مداخلات فارماکولوژیک است (۱۳-۱۵).

آتروپین که به علت ویژگی لیوفیلی بالا به راحتی از سد خونی مغزی عبور می کند، به عنوان سر دسته داروهای آنتی موسکارینی دارای اثر پارادکس وابسته به غلظت بر روی رشته های واگ قلبی است، به طوری که در دوزهای بالا به واسطه مهار عمل استیل کولین بر گره سینوسی سبب تاکیکاردی و در دوزهای کم سبب برادیکاردی می شود. در واقع دوز کم آتروپین با تحریک نورون های حرکتی واگ در ناحیه شکمی - جانبی بصل النخاع، به اثر مهار آتروپین بر سیستم کولینرژیک غلبه می کند (۱۶). به علاوه مطالعات گزارش کرده اند که آتروپین با آمونیم چهارتایی مانند آتروپین متیل بروماید که عبور ناچیزی از سد خونی مغزی دارد

نیز دارای اثر پارادکس بر عملکرد واگ قلبی می باشد که البته مکانیسم این اثر دوگانه تاکنون شناخته نشده است (۱۷). ترکیب اسکوپولامین (هیوسین) با آمونیم سه تایی که ویژگی لیوفیلی بالایی دارد، بر عملکرد واگ قلبی به طور وابسته به غلظت اثر پارادکس دارد (۱۹،۱۸). از طرفی اسکوپولامین (هیوسین) - ان - بوتیل بروماید یک ترکیب آنتی موسکارینی با آمونیم چهار تایی است که اگر چه از سد خونی مغزی به میزان ناچیزی عبور می کند، اما هنوز در مورد اثر پارادکس این ترکیب بر عملکرد سیستم اعصاب خودمختار قلبی با توجه به آزمون های خودمختار، اطلاعاتی در دسترس نیست. اگر چه گزارشی مبنی بر اثر متضاد کولینرژیک در مورد اسکوپولامین با آمین سه تایی که قادر به عبور از سد خونی مغزی است، گزارش شده است (۲۱،۲۰). بنابراین هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر داروی تزریقی هیوسین - ان - بوتیل بروماید بر عملکرد سیستم اعصاب خودمختار قلبی با استفاده از آزمون های تنفس عادی و عمیق کنترل شده می باشد.

مواد و روش ها

پانزده داوطلب مرد دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در محدوده سنی ۲۰ تا ۳۰ سال که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، بعد از شنیدن توضیحات محقق و تکمیل رضایت نامه کتبی در این پژوهش شرکت کردند. انتخاب آزمودنی ها در محدوده باریک از نظر سن و نمایه توده بدنی، پاسخ یکنواخت ضربان قلب به تنفس را به همراه دارد، چرا که سن و نمایه توده بدنی تأثیر قابل توجهی بر پاسخ ضربان قلب به تنفس دارند (۲۲). شرکت کنندگان از هیچ بیماری مزمنی رنج نمی بردند و سابقه مصرف طولانی مدت سیگار و درمان های دارویی را نداشتند. برای جلوگیری از دخالت عوامل مختلف شبانه روزی بر عملکرد سیستم عصبی خودمختار، آزمایشات از ساعت ۸ تا ۱۰ صبح (۲) ساعت بعد از صرف یک صبحانه سبک انجام شد.

طرح پیشنهادی توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید شد که با کدهای اخلاقی هلسینکی مطابقت داشت.

آزمون تنفس عمیق و عادی کنترل شده

ابتدا به آزمودنی آموزش داده شد تا با توجه به ساعت عقربه‌ای بزرگی که رو به رویش قرار داشت، طی ۵ ثانیه دم و سپس ۵ ثانیه بازدم انجام دهد. سیکل ۱۰ ثانیه‌ای تنفس عمیق ۶ بار (۱ دقیقه) انجام شد. به علاوه به آزمودنی آموزش داده شد تا از دم یا بازدم ناگهانی و نیز حبس تنفس در مراحل آزمایش اجتناب کند. چون پاسخ قلب به تنفس عمیق به واسطه عصب واگ انجام می‌شود، آزمون تنفس عمیق به عنوان ارزیابی کننده واگ قلبی به کار می‌رود. آزمون فوق تغییر در ضربان قلب لحظه‌ای که توسط تنفس عمیق (۶ تنفس در دقیقه) برانگیخته می‌شود را ارزیابی می‌کند. دامنه نوسان فواصل امواج متوالی RRI (RR Interval) مربوط به اشتقاق II نوار قلب یا به عبارتی دامنه RSA برای هر تنفس به صورت تفاضل RRmax طی بازدم و RRmin طی دم و سپس میانگین دامنه RSA برای ۶ تنفس عمیق در دقیقه به عنوان معیار عملکرد واگ قلبی محاسبه شد. در آزمون تنفس عادی کنترل شده، همه موارد بالا مطرح بود، با این اختلاف که آزمودنی می‌بایست طی ۲ ثانیه دم و ۳ ثانیه بازدم انجام دهد. دامنه RSA نیز با همان روش بالا برای ۱۲ تنفس در دقیقه محاسبه شد.

پروتکل آزمایش

هر آزمودنی دو بار با فاصله یک هفته مراجعه کرد. دریافت دارو یا پلاسبو به صورت تصادفی مشخص می‌شد در حالی که آزمودنی مطلع نبود. به عبارتی مطالعه از نوع مداخله‌ای یک سو کور بود. در هر جلسه مراحل آزمایش با توالی زیر انجام شد:

(۱) بعد از اندازه‌گیری قد و وزن، آزمودنی در وضعیت درازکش به مدت ۱۵ دقیقه قرار گرفت. در این

مدت فشار خون سیستولی، فشار خون دیاستولی و ضربان قلب به صورت دستی اندازه‌گیری شد.

(۲) سه الکتروود اندامی جهت ثبت اشتقاق II نوار قلب به دست‌های راست و چپ و پای چپ متصل شد.

(۳) آزمون تنفس عادی و عمیق کنترل شده با فاصله ۱ دقیقه انجام شد.

(۴) هیوسین-ان- بوتیل بروماید (۲۰ میلی گرم در ۱ میلی لیتر) یا پلاسبو (۱ میلی لیتر آب مقطر) به صورت عضلانی تزریق شد.

(۵) آزمون‌های تنفس عادی و عمیق کنترل شده در دقیقه‌های ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ بعد از تزریق انجام شد. امواج مربوط به اشتقاق II نوار قلب (Narco ampifire, USA) بعد از دیجیتالی‌شدن با میزان نمونه‌برداری ۳۰۰ هرتز توسط کارت A/D ثبت و در کامپیوتر ذخیره شدند. یک فایل متنی نیز به عنوان خروجی ثبت هر نوار قلب آماده شد که شامل RRI هنگام انجام آزمون‌های تنفس بود و برای محاسبه معیارهای RSA مورد استفاده قرار گرفت.

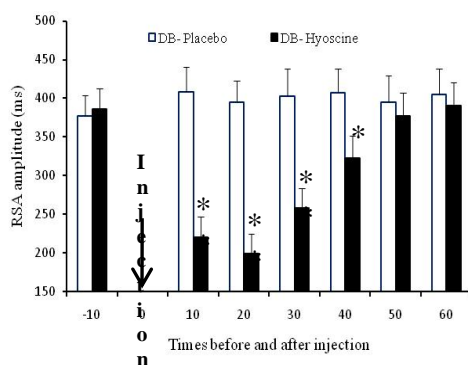
تجزیه و تحلیل آماری

مقایسه بین دو گروه دارو و پلاسبو توسط Paired-t-test و مقایسه بین زمان‌های قبل و بعد از تزریق دارو یا پلاسبو توسط Repeated-Measurement ANOVA با پس آزمون توکی انجام شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد و $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

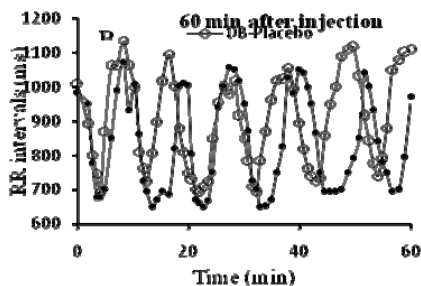
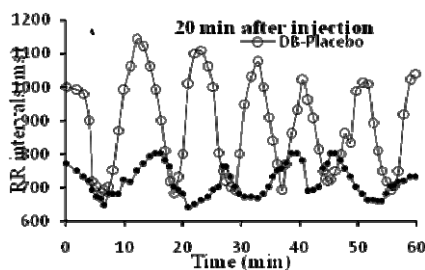
یافته‌ها

آزمودنی‌ها در محدوده باریک از نظر سن و نمایه توده بدنی انتخاب شدند که پاسخ یکنواخت ضربان قلب به تنفس را به همراه دارد. به علاوه در همه افراد فشارخون سیستولی و دیاستولی در محدوده طبیعی بود. بروز عوارض ناشی از مداخلات بسیار ناچیز بود و مانعی برای ادامه آزمایش برای هیچ یک از آزمودنی‌ها ایجاد نکرده بود.

۳۰ ($p < 0.001$) و ۴۰ ($p < 0.01$) بود. حداکثر کاهش دامنه RSA در دقیقه‌های ۱۰ و ۲۰ پس از تزریق مشاهده شد، سپس به تدریج دامنه RSA افزایش یافته و در دقیقه‌های ۵۰ و ۶۰ به میزان پایه برگشت. در نمودار شماره ۴ یک نمونه ثبت فواصل متوالی RR طی آزمون تنفس عمیق در دقیقه‌های ۲۰ (A) و ۶۰ (B) بعد از تزریق دارو و پلاسبو نشان داده شده است. برگشت دامنه RSA به میزان پایه، در دقیقه ۶۰ پس از تزریق به خوبی مشهود است.



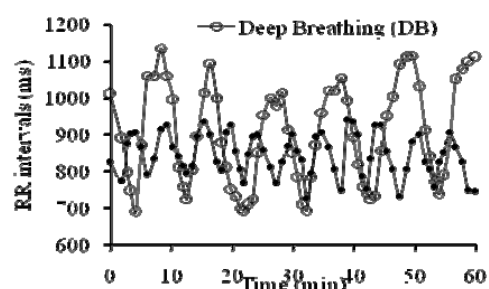
نمودار شماره ۳: تغییر دامنه RSA قبل و زمان‌های مختلف بعد از استعمال پلاسبو و هیوسین در آزمون تنفس عمیق کنترل شده. ($n = 15$), ($p < 0.001$ ***); ($p < 0.01$ **)]



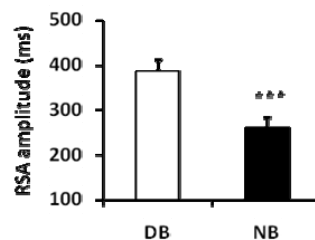
نمودار شماره ۴: یک نمونه ثبت RRI طی تنفس عمیق در دقیقه ۲۰ (A) و ۶۰ (B) بعد از استعمال هیوسین و پلاسبو

اثر عمیق تنفس بر دامنه RSA

یک نمونه تغییرات ضربان قلب در پاسخ به تنفس عمیق و عمیق کنترل شده در نمودار شماره ۱ قابل مشاهده است. افزایش بارز دامنه RSA به خوبی در تنفس عمیق مشهود است. مقایسه آماری معیار دامنه RSA توسط Paired-t-test بین تنفس عادی و عمیق در شرایط پایه اختلاف معنی دار نشان داد (نمودار شماره ۲), ($p < 0.001$).



نمودار شماره ۱: یک نمونه ثبت RRI متوالی طی تنفس عادی و عمیق کنترل شده بدون مداخله. افزایش بارز دامنه نوسان ضربان قلب به وضوح هنگام تنفس عمیق مشهود است.



نمودار شماره ۲: مقایسه آماری دامنه RSA بین تنفس عادی و عمیق کنترل شده حاکی از افزایش قابل توجه معیار فوق هنگام تنفس عمیق است ($n = 15$), ($p < 0.001$ ***).

اثر هیوسین بر دامنه RSA ناشی از تنفس عمیق کنترل شده

اثر تزریق تک دوز آمپول هیوسین-ان-بوتیل بروماید بر الگوی فیزیولوژیک پاسخ ضربان قلب به تنفس عمیق کنترل شده در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است. آنالیز آماری با RM-ANOVA یک طرفه دامنه RSA بین قبل و دقایق مختلف بعد از تزریق، اختلاف معنی دار نشان داد ($p < 0.01$). پس از آزمون با توکی حاکی از اختلاف معنی دار در دقیقه‌های ۱۰، ۲۰،

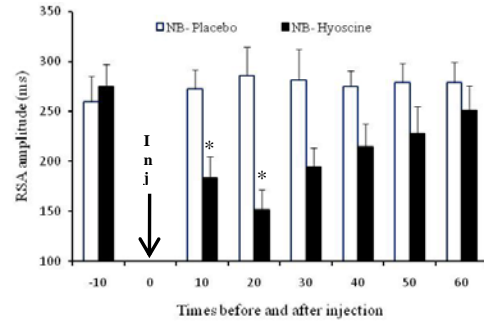
بحث

یافته‌های اصلی این پژوهش شامل این موارد بود:
 (۱) دامنه RSA هنگام تنفس عمیق (۶ تنفس در دقیقه) در مقایسه با تنفس عادی (۱۲ تنفس در دقیقه) افزایش می‌یابد.

(۲) تزریق عضلانی تک دوز (۲۰ میلی‌گرم) هیوسین-ان- بوتیل بروماید باعث کاهش دامنه RSA در آزمون تنفس عادی شد که در دقایق ۵۰ و ۶۰ بعد از تزریق به سطح پایه برگشت، در حالی که پلاسبو بر دامنه RSA طی ثبت ۶۰ دقیقه‌ای تأثیری نداشت.
 (۳) اثر مشابهی در مورد اثر هیوسین و پلاسبو بر دامنه RSA در آزمون تنفس عمیق نیز مشاهده شد، با این تفاوت که بازگشت دامنه RSA به سطح پایه در دقیقه ۶۰ پس از تزریق اتفاق افتاد.

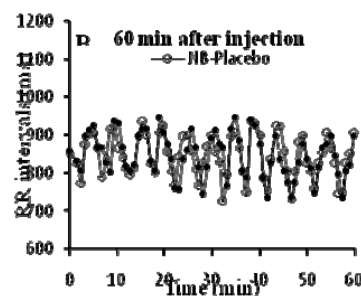
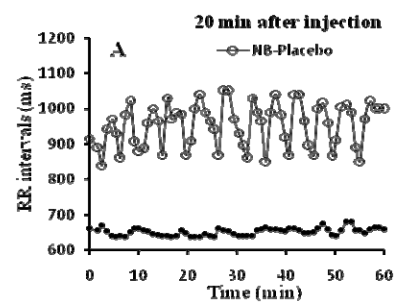
هنگام دم چون بازگشت خون به دهلیز و بطن چپ کاهش می‌یابد، با دخالت رفلکس بارورسپتوری، کاهش فعالیت واگ قلبی مسئول افزایش ضربان قلب یا کاهش RRI است. عکس این روند هنگام بازدم اتفاق می‌افتد، به طوری که افزایش فعالیت واگ قلبی مسئول افزایش RRI طی بازدم است. چون با تغییر RRI طی تنفس که با واسطه تغییر فعالیت واگ صورت می‌گیرد، اندازه‌گیری دامنه RSA به عنوان معیاری کمی از فعالیت واگ قلبی در نظر گرفته می‌شود (۶). عمق تنفس با ایجاد نوسان بیش‌تر در فعالیت واگ سبب افزایش دامنه RSA می‌شود (۲۳، ۲۴) که این اثر در مطالعه ما به وضوح مشاهده شد.

بخشی از یافته‌های مطالعه نشان داد که تزریق عضلانی هیوسین-ان- بوتیل بروماید، دامنه RSA را در تنفس عمیق کاهش می‌دهد. به عبارتی هیوسین-ان- بوتیل بروماید بر روی ضربان قلب اثر آنتی موسکارینی اعمال می‌کند که با توجه به معیار RSA در دقیقه ۶۰ پس از تزریق به سطح پایه بر می‌گردد. در حالی که نشان داده شده هیوسین هیدروبروماید که همانند هیوسین-ان- بوتیل بروماید یک ترکیب با آمونیوم



نمودار شماره ۵: تغییر دامنه RSA قبل و زمان‌های مختلف بعد از استعمال پلاسبو و هیوسین در آزمون تنفس عادی کنترل شده. ($n=15$), ($p<0.001$ ***)]

اثر هیوسین بر دامنه RSA ناشی از تنفس عادی کنترل شده آنالیز آماری با RM-ANOVA یک طرفه دامنه RSA بین قبل و دقایق مختلف بعد از تزریق در آزمون تنفس عادی کنترل شده نیز، اختلاف معنی‌دار نشان داد (نمودار شماره ۵) ($p<0.001$). پس آزمون با توکی حاکی از اختلاف معنی‌دار در دقیقه‌های ۱۰، ۲۰، و ۳۰ ($p<0.001$) بود. حداکثر کاهش دامنه RSA در دقیقه‌های ۱۰ و ۲۰ پس از تزریق مشاهده شد و در دقیقه‌های ۴۰، ۵۰ و ۶۰ به میزان پایه برگشت. یک نمونه پاسخ ضربان قلب به هیوسین و پلاسبو در دقیقه‌های ۲۰ (A) و ۶۰ (B) در نمودار شماره ۶ نمایش داده شده است.



نمودار شماره ۶: یک نمونه ثبت RRI طی تنفس عادی در دقیقه ۲۰ (A) و ۶۰ (B) بعد از استعمال هیوسین و پلاسبو

چهارتایی است، با بروز اثر موسکارینی سبب برادیکاردی می شود (۱۹).

Golding و همکاران مهار گیرنده های M1 در غشاء نوروهای پس سیناپسی پاراسمپاتیک را مسئول بروز اثر موسکارینی هیوسین روی ضربان قلب می دانند. از طرفی دوزهای بالاتر آتروپین و دیگر داروهای آنتی موسکارینی مانند هیوسین به واسطه مهار گیرنده M2 در غشاء سلول های گره سینوسی دهلیزی باعث افزایش ضربان قلب یعنی اثر آنتی موسکارینی می شود (۲۵).

وابسته به دوز بودن اثرات متضاد موسکارینی و آنتی موسکارینی ترکیبات هم خانواده آتروپین روی قلب، توسط مطالعات مختلف به خوبی نشان داده شده است (۲۶). تضعیف فعالیت عصب واگ قلبی با توجه به معیارهای RSA توسط هیوسین - ان - بوتیل بروماید که در مطالعه حاضر مشاهده شد، برخلاف تقویت فعالیت واگ قلبی است که توسط AI-Ani و همکاران (۱۹) گزارش شد. آن ها از دوز ۰/۶ میلی گرم هیوسین هیدروبروماید استفاده کردند در حالی که در مطالعه حاضر از دوز ۲۰ میلی گرم هیوسین - ان - بوتیل بروماید استفاده شد، بنابراین بروز اثرات متفاوت را احتمالاً تا حد زیادی می توان به اثر متضاد وابسته به غلظت داروهای آنتی موسکارینی نسبت داد. در مورد آتروپین و دیگر ترکیبات مشابه مانند اسکوپولامین با آمونیم سه تایی (۱۸) که ویژگی لیپوفیلی بالایی دارند و به راحتی از سد خونی مغزی عبور می کنند، بروز اثرات موسکارینی با دوز های کم بر روی قلب، به مهار گیرنده های موسکارینی در هسته های حرکتی واگ در ساقه مغز نسبت داده می شود (۱۶). البته این مکانیسم به هیوسین هایی که ویژگی لیپوفیلی ناچیزی دارند، قابل تعمیم نیست.

به نظر می آید دوز ۲۰ میلی گرم هیوسین - ان - بوتیل بروماید در مطالعه حاضر احتمالاً با اثر غالب بر گیرنده های موسکارینی پس سیناپسی در گره سینوسی دهلیزی، سبب کاهش دامنه RSA یعنی کاهش تون

واگ قلبی شده است. هم راستا با این یافته، اخیراً مطالعه ای با استعمال هیوسین - ان - بوتیل بروماید وریدی با دوز ۱۲۰ میلی گرم در اسب نشان داد که این دارو سبب کاهش معیارهای زمان محور و فرکانس محور مرتبط با عملکرد واگ می شود (۲۷).

یافته های این مطالعه در مورد اثر هیوسین - ان - بوتیل بروماید بر دامنه RSA در آزمون تنفس عادی نیز مانند تنفس عمیق بود، با این تفاوت که در این مورد در دقیقه ۵۰، فعالیت واگ به سطح طبیعی برگشت. این مسأله بر این موضوع تأکید دارد که حساسیت آزمون تنفس عمیق در شناسایی عملکرد واگ قلبی حساس تر از دیگر آزمون های خودمختار از جمله آزمون تنفس عادی است (۲۸). البته در مطالعه Sundra و همکاران که از معیارهای فرکانس محور و زمان محور استفاده شد، تأثیر هیوسین بر عملکرد واگ، ۶۰ دقیقه بعد از تزریق وریدی به سطح پایه برگشت (۲۷).

با توجه به این که مهار واگ قلبی احتمال بروز وقایع قلبی را افزایش می دهد، به نظر می آید استعمال داروی هیوسین - ان - بوتیل بروماید را در بیمارانی که به درجاتی از نوروپاتی و اختلال عملکرد سیستم عصبی خودمختار رنج می برند مانند بیماران قلبی، افراد دیابتی و کهن سالان باید با احتیاط در نظر داشت. البته باید به این نکته توجه داشت که انجام مطالعه در آزمودنی های جوان سالم، تعمیم نتایج به شرایط مختلف بالینی را با محدودیت جدی مواجه می کند. دیگر محدودیت این مطالعه استفاده از آب مقطر به عنوان پلاسبو به علت عدم دسترسی به حلال هیوسین بود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به سبب حمایت مالی طرح اعلام می دارند.

References

- Hulme EC, Birdsall NJ, Buckley NJ. Muscarinic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 633-673.
- Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs* 2007; 67(9): 1343-1357.
- Schäfer E, Ewe K. The treatment of irritable colon. Efficacy and tolerance of buscopan plus, buscopan, paracetamol and placebo in ambulatory patients with irritable colon. *Fortschr Med* 1990; 108(25): 488-492.
- Spinks A, Wasiak J. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD002851.doi:10.1002/14651858.
- Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol* 2003; 548(2): 339-352.
- Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 2007; 74: 263-285.
- Whitsel EA, Raghunathan TE, Pearce RM, Lin D, autaharju PM, Lemaitre R, et al. RR-interval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognised heart disease. *Eur Heart J* 2001; 22(2): 165-173.
- Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation* 2000; 102(11): 1239-1244.
- Fakhrzadeh H, Yamini-Sharif A, Sharifi F, Tajalizadekhoob Y, Mirarefin M, Mohammadzadeh M, et al. Cardiac autonomic neuropathy measured by heart rate variability and markers of subclinical atherosclerosis in early type 2 diabetes. *ISRN Endocrinol* 2012; 2012: 168264.
- Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev* 1999; 7(4): 342-357.
- Pivatelli FC, Dos Santos MA, Fernandes GB, Gatti M, de Abreu LC, Valenti VE, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med* 2012; 5(1): 31.
- Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91(7): 1936-1943.
- Akbari E, Foroutan A. The effect of dicyclomine hydrochloride, an anticholinergic agent, on heart rate variability in healthy subjects. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2009; 19(72): 10-17 (Persian).
- Kavanagh JJ, Grant GD, Anoopkumar-Dukie S. Low dosage promethazine and loratadine negatively affect neuromotor function. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(4): 780-786.
- Schiffers M, Sauermann P, Schurch B, Mehnert U. The effect of tolterodine 4 and 8 mg on the heart rate variability in healthy subjects. *World J Urol* 2010; 28(5): 651-656.
- Weise F, Baltrusch K, Heydenreich F. Effect of low-dose atropine on heart rate

- fluctuations during orthostatic load: a spectral analysis. *J Auton Nerv Syst* 1989; 26(3): 223-230.
17. Kottmeier CA, Gravenstein JS. The parasympathomimetic activity of atropine and atropine methylbromide. *Anesthesiology* 1968; 29(6): 1125-1133.
 18. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Bhasin SS, Cronin S, Boden WE, et al. Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65(9): 604-608.
 19. Al-Ani M, Forkins AS, Townend JN, Coote JH. Respiratory sinus arrhythmia and central respiratory drive in humans. *Clin Sci (Lond)* 1996; 90(3): 235-241.
 20. Perlstein I, Stepensky D, Krzyzanski W, Hoffman A. A signal transduction pharmacodynamic model of the kinetics of the parasympathomimetic activity of low-dose scopolamine and atropine in rats. *J Pharm Sci* 2002 Dec; 91(12): 2500-2510.
 21. Wang L, Wang L, Zhang Y, Zhang B, Chen M. Low dose transdermal scopolamine increases cardiac vagal tone in patients after acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115(5): 770-772.
 22. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93(3): 381-385.
 23. Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, Castoldi S, Passino C, Spadacini G, et al. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1462-1469.
 24. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 2003; 75(75): 2310-2317.
 25. Golding JF, Stott JR. Comparison of the effects of a selective muscarinic receptor antagonist and hyoscine (scopolamine) on motion sickness, skin conductance and heart rate. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43(6): 633-637.
 26. Bettermann H, Cysarz D, Portsteffen A, Kümmell HC. Bimodal dose-dependent effect on autonomic, cardiac control after oral administration of *Atropa belladonna*. *Auton Neurosci* 2001; 90(1-2): 132-137.
 27. Sundra TM, Harrison JL, Lester GD, Raidal SL, Phillips JK. The influence of spasmolytic agents on heart rate variability and gastrointestinal motility in normal horses. *Res Vet Sci* 2012; 93(3): 1426-1433.
 28. Shields RW Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(Suppl 2): S37-340.