ORIGINAL ARTICLE

The effect of dicyclomine hydrochloride, an anticholinergic agent, on heart rate variability and squatting test in healthy volunteers

Esmaeil Akbari [1], Abbas Forotan [2]

[1] Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received 14 September, 2009 ; Accepted 19 November, 2009)

Abstract

Background and purpose: Squatting test and heart rate variability (HRV) are currently being used to evaluate cardiovascular autonomic nervous function. HRV indexes are able to measure vagal function, while squatting test is able to measure both sympathetic and vagal functions. Our objective in this research is to evaluate the influence of injective dicyclomine hydrochloride (DCH)-an M1 receptor selective antagonist- on autonomic nervous system function regarding HRV indexes and squatting test.

Materials and methods: Fifteen healthy males 19-24 year-old volunteers were involved in this single blind research. Each volunteer was referred two times every week and in each session the DCH (20 mg / 2ml) or placebo (2 ml) is injected to the muscle and between 30 to 40 minutes after injection, the uncontrolled normal breathing test and squatting test were conducted. After that, those parameters which show cardiac vagus and sympatic activity were measured in these tests.

Results: Administration of single dose of DCH didn't cause any side effects; only one case of dry mouth is monitored. An increase in HRV indexes in uncontrolled normal breathing test, increase in vagal ratio, and decrease in sympathetic ratio in squatting test all caused by DCH.

Conclusion: Although DCH is an anticholinergic agent, in muscular administration with 20 mg dose, regarding HRV parameters and squatting test, it shows cholinergic effects.

Key words: Squatting test, heart rate variability, autonomic nervous system, dicyclomine hydrochloride

J Mazand Univ Med Sci 2009; 19(72): 10-17 (Persian).

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره نوزدهم شماره ۷۲ مهر و آبان سال ۱۳۸۸ (۱۷-۱۰)

اثر داروی آنتی‌کولینرژیک دی‌سیکلومین هیدروکلراید بر نوسان ضربان قلب و آزمون چمباتمه در داوطلبین سالم

اسماعیل اکبری[۱] سید عباس فروتن[۲]

چکیده

سابقه و هدف : در حال حاضر، آزمون چمباتمه و نوسان ضربان قلب، برای ارزیابی سیستم عصبی خود مختار قلبی- عروقی به کار می‌روند. هدف از انجام این مطالعه ارزیابی اثر داروی دی‌سیکلومین هیدروکلراید (آنتاگونیست انتخابی گیرنده M_1) تزریقی بر عملکرد سیستم عصبی خودمختار با توجه به شاخص‌های نوسان ضربان قلب و آزمون چمباتمه بود.

مواد و روش ها : پانزده داوطلب مذکر سالم در محدوده سنی ۲۴-۱۹ سال در این مطالعه یک‌سوکور شرکت کردند. هر فرد دو بار با فاصله یک هفته مراجعه می‌کرد. در هر جلسه دارو (دی‌سیکلومین هیدروکلراید) با دوز ۲۰ میلی‌گرم یا پلاسبو به داخل عضله تزریق و در دقایق ۳۰ تا ۴۰ بعد از تزریق، آزمون تنفس عادی کنترل‌نشده و آزمون چمباتمه انجام شد. سپس پارامترهایی که فعالیت واگ و سمپاتیک قلبی را نشان می‌دهند در این آزمون‌ها محاسبه و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته ها : به جز یک مورد خشکی دهان، استعمال تک دوز دارو هیچ اثر ناخواسته‌ای روی آزمودنی‌ها نداشت. دی‌سیکلومین هیدروکلراید سبب افزایش شاخص‌های نوسان ضربان قلب در آزمون تنفس عادی کنترل‌نشده، افزایش نسبت واگی و کاهش نسبت سمپاتیکی در آزمون چمباتمه شد.

استنتاج : اگرچه دی‌سیکلومین هیدروکلراید، دارویی آنتی‌کولینرژیک است اما در استفاده عضلانی با دوز ۲۰ میلی‌گرم، باتوجه به پارامترهای نوسان ضربان قلب و آزمون چمباتمه، اثر کولینرژیکی اعمال می‌کند.

واژه‌های کلیدی: آزمون چمباتمه، نوسان ضربان قلب، سیستم خودمختار قلبی- عروقی، دی‌سیکلومین هیدروکلراید

مقدمه

نوسان ضربان قلب HRV(Heart Rate Variability) به این‌معنی‌است‌که طول دوره قلبی به صورت ضربان به ضربان تغییر می‌کند. HRV ناشی از برهم کنش بین سلول‌های گره سینوسی- دهلیزی و سیستم عصبی خود مختار است. HRV معمولاً به صورت نوسان فاصله دو موج R متوالی (RR Interval) RRI بیان می‌شود. HRV نوعی موج غیرسینوسی است که از ترکیب چندین موج سینوسی تشکیل یافته است. به عبارتی عوامل مختلفی که به صورت دوره‌ای و با فرکانس تقریباً ثابتی نوسان می‌کنند، بر روی ضربان قلب اعمال

مولف مسئول: دکتر اسماعیل اکبری- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم(ص)، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی
E-mail: akbari_esmaeil@yahoo.com

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت : ۸۸/۶/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۸/۷/۱۸ تاریخ تصویب : ۸۸/۸/۲۷

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

اثر می‌کنند و نهایتاً باعث ایجاد پدیده HRV می‌شوند. از جمله این عوامل دوره‌ای؛ تنفس، تغییر فشارخون، سیستم تنظیم درجه حرارت و سیستم‌های هورمونی شبانه‌روزی می‌باشند. در ضمن عوامل موقتی نظیر تغییر وضعیت ، مانور والسالوا، ورزش ایزومتریک و وضعیت چمباتمه باعث نوسان در ضربان قلب می‌شوند(۲،۱). HRV ناشی از تنفس که به آریتمی سینوسی- تنفسی (RSA) موسوم می‌باشد و HRV ناشی از عوامل فیزیکی موقتی که تحت تاثیر رفلکس‌های خودمختار قلبی- عروقی کنترل می‌شوند، اساس آزمون‌های سیستم عصبی خودمختار قلبی- عروقی می‌باشند.

از آنجایی که اندازه‌گیری فعالیت سیستم عصبی خودمختار در انسان به صورت مستقیم دشوار است، آزمون‌های مختلف خودمختار قلبی- عروقی همچون آینه‌ای هستند که وضعیت سلامت یا بیماری سیستم عصبی خودمختار را نشان می‌دهند. از مزیت‌های این آزمون‌ها، غیرتهاجمی بودن، روش انجام ساده، تکرارپذیری و اعتبار بالا می‌باشد(۳). کاهش HRV ناشی از تنفس در جمعیت‌های مختلف بالینی از جمله؛ بعد از سکته قلبی، نارسایی احتقانی قلب، بیماری عروق کرونر و بیماران دیابتی از پیش‌آگهی موثر مرگ و میر قلبی- عروقی است(۴،۲). همچنین میزان HRV در افراد سالم نیز نشان‌دهنده سلامت عمومی قلبی- عروقی و وضعیت سیستم ایمنی افراد می‌باشد(۵). بررسی‌ها نشان داده‌اند که در ایجادHRV ناشی از تنفس(RSA) فعالیت واگ نسبت به سمپاتیک نقش غالب دارد، به‌طوری که افزایش شاخص‌های HRV ناشی از تنفس معادل افزایش فعالیت واگ در نظر گرفته می‌شوند(۶،۱). چون کاهش شاخص‌های HRV نشانگر کاهش فعالیت واگ است لذا با افزایش وقوع آریتمی‌های کشنده بطنی همراه خواهد بود(۸،۷). با توجه به اینکه میزان HRV از معیارهای پیش‌بینی‌کننده مرگ ناگهانی و نشانه‌ای از وضعیت سلامت عمومی و سیستم ایمنی است. لذا داروهای مختلفی که بر روی سیستم عصبی خودمختار تاثیر می‌گذارند را می‌توان از منظر تاثیرشان بر HRV مورد ارزیابی قرار داد(۹). بر این اساس، پژوهش‌های مختلفی، تاثیر مداخله‌های مختلف فارماکولوژیکی را بر روی HRV بررسی نموده‌اند. از جمله، مشخص گردیده که مصرف دوزکم اسکوپولامین به شکل ترانس‌درمال سبب افزایش شاخص‌های HRV در افراد سالم(۱۰) و بیماران با نارسایی احتقانی قلب می‌گردد(۱۱). در ضمن گزارش شده که آتنولول، پروپرانولول و داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسینوژن نظیر کیناپریل سبب افزایش شاخص‌های HRV و ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای از جمله آمی‌تریپتیلین سبب کاهش این شاخص‌ها می‌شوند(۱۴-۱۲). در این راستا اثر بهبوددهنده اسپیرونولاکتون بر HRV در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی نیز گزارش شده است(۱۵). اخیرا نیز نقش داروهای ضدتشنج و سیبنزولین بر روی معیارهای HRV مورد بررسی قرار گرفته است(۱۷،۱۶).

دی‌سیلکومین هیدروکلراید دارویی آنتی‌موسکارینی ضداسپاسم از خانواده آتروپین است که اثر انتخابی بر گیرنده‌های M_1 دارد(۱۸). این دارو در درمان سندرم روده تحریک‌پذیر، بی‌اختیاری ادرار و دردهای کولیکی و اختلال‌های عملکردی دستگاه معدی- روده‌ای از جمله اسهال و یبوست اسپاستیک، اسپاسم کاردیا، اسپاسم پیلور و کولون نوروژنیک مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱۹). با توجه به حضور گیرنده‌های M_1 در قلب که می‌تواند هدف داروهای آنتی‌کولینرژیک باشد تاکنون اثر دی‌سیلکومین هیدروکلراید بر روی معیارهای اعصاب خودمختار قلبی- عروقی مورد مطالعه قرار نگرفته است. لذا هدف ما در این پژوهش بررسی اثر تزریق تک دوز عضلانی دی‌سیکلومین هیدروکلراید بر پاسخ شاخه‌های

1. Respiratory Sinus Arrhythmia

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]
www.SID.ir

سمپاتیک و واگ به واسطه یک آزمون خودمختار قلبی- عروقی (آزمون چمباتمه) و شاخص‌های HRV (در آزمون تنفس عادی کنترل‌نشده) می‌باشد.

مواد و روش ها

افراد شرکت کننده در این پژوهش دانشجویان داوطلب از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بودند که پس از شنیدن توضیحات مربوط به انجام مطالعه، فرم داوطلبین را جهت تعیین سابقه بیماری، مصرف دارو، استعمال سیگار و فعالیت ورزشی تکمیل می کردند. نهایتا ۱۵ نفر داوطلب مذکر واجد شرایط در محدوده سنی ۲۴-۱۹ سال که در زمان انجام آزمایش‌ها از وضعیت سلامت طبیعی برخوردار ومصرف دارو یا سیگار نداشتند با رضایت‌نامه کتبی در این پژوهش شرکت داده شدند.

کلیه آزمایش‌ها صبح‌ها در یک اطاق ساکت با دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد صورت می گرفت. قبل‌از آزمایش‌ها هماهنگی به‌گونه‌ای انجام می‌شدکه نهایتاً هرفرد در هر روز دریک ساعت معین تحت‌آزمایش قرارمی گرفت. درضمن در هر روز آزمایش تنها بر روی یک فرد انجام می‌شد.

هر داوطلب پس از اندازه‌گیری قد و وزن به وضعیت درازکش بر روی تخت آزمایش قرار گرفته، ۳ لید الکتروکاردیوگراف به مچ دست‌ها و پای راست متصل می گردید. بعد از ۱۵ دقیقه استراحت در وضعیت درازکش ۳ بار و هر بار به مدت یک دقیقه ضربان قلب به صورت دستی اندازه‌گیری می‌شد. بعد از اطمینان از رسیدن فرد به وضعیت پایدار، پروتکل آزمایش اجرا می‌شد.

آزمون تنفس عادی کنترل‌نشده و شاخص‌های HRV

در این آزمون شخص با چرخه تنفسی طبیعی به حالت درازکش در وضعیتی راحت قرار گرفته، و ۵ دقیقه ثبت ECG به عمل می‌آمد. واژه ‹کنترل‌نشده› به این مسئله تاکید دارد که هر فرد با آهنگ طبیعی خودش تنفس می‌کرد. محاسبه و تجزیه و تحلیل معیارهای HRV به دو روش؛ حوزه زمان و حوزه فرکانس، انجام می‌شود که پارامترهای محاسبه شده در حوزه زمان در برآورد HRV در مقایسه با پارامترهای حوزه فرکانس، دقیق‌تر هستند(۲۰). در این مطالعه دو شاخص در حوزه زمان یعنی میانگین فاصله دو موج R متوالی (mRR) و انحراف معیار فاصله دو موج R متوالی (sdRR) به عنوان معیارهای کمی HRV محاسبه شده است.

آزمون چمباتمه[1]

در سراسر این آزمون ECG طی مانوری سه مرحله‌ای که زمان شروع و پایان هر مرحله توسط مارکر مشخص می‌شد، ثبت می گردید(۲۱). درمرحله۱، شخص به مدت سه دقیقه در وضعیت ایستاده قرار می گرفت. در مرحله۲، طی تقریباً دو ثانیه، به وضعیت چمباتمه درآمده و یک دقیقه در این وضعیت می‌ماند. نهایتا در مرحله ۳، در حال عمل دم، مجددا در وضعیت ایستاده قرار گرفته و به مدت یک دقیقه در این وضعیت می‌ماند. در آزمون چمباتمه دو شاخص؛ نسبت سمپاتیکی آزمون چمباتمه (SqTs) و نسبت واگی آزمون چمباتمه (SqTv) طبق فرمول زیر محاسبه می‌شد.

SqTs= حداقل RRI در مرحله۳ / RRI پایه

SqTv= حداکثر RRI در مرحله۲ / RRI پایه

طبق تعریف، RRI پایه، میانگین ۱۰ تا RRI انتهای مرحله ۱ می باشد.

پروتکل آزمایش

هر فرد دو روز (یک روز جهت دریافت دارونما و یک روز جهت دریافت دارو) با فاصله یک هفته مراجعه می کرد. اینکه هر فرد مراجعه اول یا دوم دارو دریافت کند به صورت تصادفی برای همه افراد مشخص می‌شد، اما آزمودنی از این مسئله آگاهی نداشت. به عبارتی مطالعه

1. Squating Test

Archive of SID
www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

به صورت مداخله‌ای یک سوکور انجام شد. دارونما آب مقطر بودکه با حجم۲ سی‌سی استفاده می‌شد. مراحل انجام آزمایش در هر جلسه به این صورت بود :

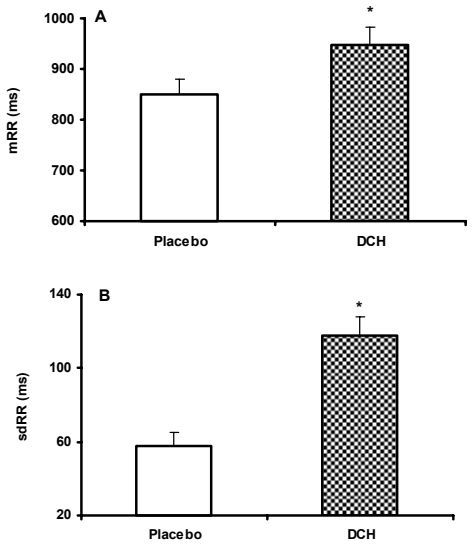
۱) استراحت آزمودنی به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه در حالت درازکش. ۲) متصل کردن سه لید اندام‌ها جهت ثبت اشتقاق ECG II . ۳) اندازه‌گیری ضربان قلب بیمار سه بار و هر بار یک دقیقه به صورت دستی، برای اطمینان از رسیدن شخص به وضعیت پایه. ۴) تزریق آمپول دی‌سیکلومین هیدروکلراید (۲۰ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر) یا دارونما (۲ میلی‌لیتر آب مقطر) به صورت عضلانی. ۵) انجام آزمون تنفس عادی کنترل‌نشده به مدت ۵ دقیقه، در دقیقه سی‌ام بعد از تزریق. ۶) انجام آزمون چمباتمه در دقیقه چهلم بعد از تزریق.

یافته ها

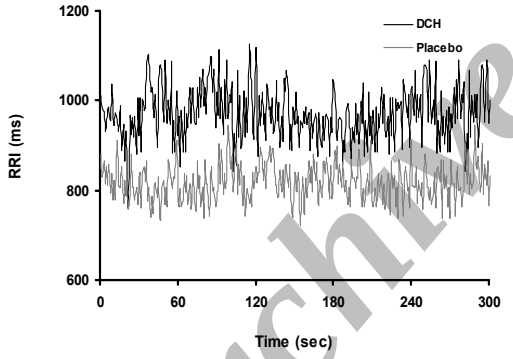
به جز یک مورد که آزمودنی با تزریق دارو از خشکی دهان شاکی بود، اثرات ناخواسته داروی دی‌سیکلومین در هیچ یک از افراد با تزریق حاد آن ملاحظه نشد.

۱. اثر تزریق داروی دی‌سیکلومین هیدروکلراید بر شاخص‌های HRV در آزمون تنفس عادی کنترل‌نشده

این آزمون در حدود دقیقه ۳۰ بعد از تزریق انجام شد. در این آزمون با مصرف ۲۰ میلی‌گرم دی‌سیکلومین هیدروکلراید، مقدار mRR، ۲۸ ± ۹۳۲ هزارم ثانیه و میزان sdRR، ۱۱ ± ۱۱۵/۳۷ هزارم ثانیه به دست آمد. چنان‌چه در نمودار شماره ۱ نشان داده شده هر دو شاخص فوق در گروه دارو در مقایسه با گروه دارونما افزایش معنی‌دار نشان داده‌اند ($p<۰/۰۵$). در نمودار شماره ۲ اثر مصرف دارو بر نوسان RRI در طی تنفس عادی کنترل‌نشده در یک فرد سالم ۲۲ ساله با دارونما مقایسه شده است. درهر دوشرایط، دریافت دارو و دارونما، وجود نوسان در ضربان قلب قابل مشاهده‌است. در ضمن تاثیر افزایشی دارو بر دامنه HRV ناشی از تنفس (RSA) به وضوح در این ثبت نمونه، مشهود می‌باشد.



نمودار شماره ۱ : اثر داروی دی‌سیکلومین هیدروکلراید بر معیارهای mRR (A) و sdRR (B) در آزمون تنفس عادی کنترل‌نشده در مقایسه با گروه دارونما (n=۱۵ و $p<۰/۰۵$*).



نمودار شماره ۲ : یک نمونه ثبت دامنه نوسان RRI در آزمون تنفس عادی کنترل‌نشده بعد از استعمال دارو و دارونما نمایش داده شده است.

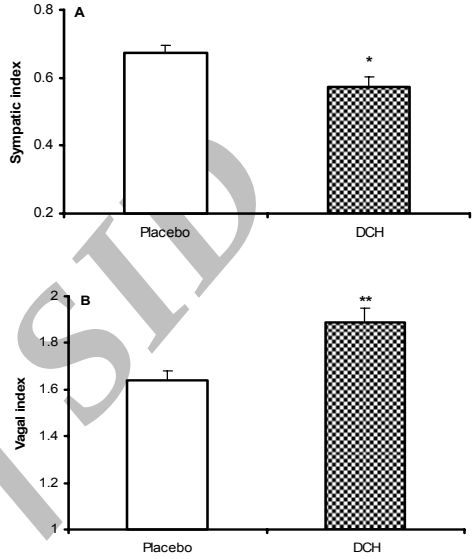
۲. اثر داروی دی‌سیکلومین هیدروکلراید بر شاخص‌های فعالیت سیستم عصبی خودمختار قلبی در آزمون چمباتمه

این آزمون حدود دقیقه ۴۰ بعد از تزریق انجام شد. در این آزمون با مصرف ۲۰ میلی‌گرم دی‌سیکلومین هیدروکلراید مقدار نسبت سمپاتیکی و نسبت واگی در مقایسه با گروه دارونما، به ترتیب کاهش و افزایش معنی‌دار داشته است($p<۰/۰۵$). این نتایج در نمودار شماره ۳ نمایش داده شده‌اند. در نمودار شماره ۴ اثر

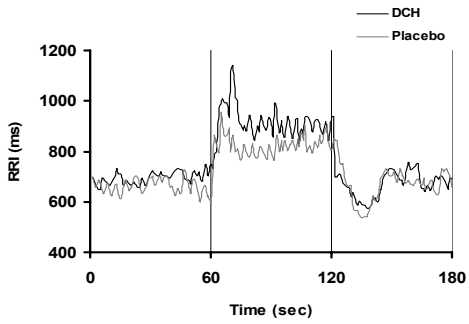
Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir

مصرف دارو بر نوسان RRI در آزمون چمباتمه، در یک فرد سالم ۲۴ ساله، در دقیقه ۴۰ بعد از تزریق، برای نمونه نمایش داده شده است. در این شکل اثر دارو بر نوسان RRI در مرحله۲ آزمون به وضوح قابل مشاهده است.



نمودار شماره ۳: اثر داروی دی‌سیکلومین هیدروکلراید بر معیارهای سمپاتیکی(A) و واگی (B) در آزمون چمباتمه در مقایسه با دارونما (n=۱۵ ، *p<۰/۰۵ و **p<۰/۰۱).



نمودار شماره ٤: یک نمونه ثبت دامنه نوسان RRI در آزمون چمباتمه بعد از استعمال دارو و دارونما نمایش داده شده است

بحث

یافته اصلی این پژوهش این است که داروی آنتی‌کولینرژیکی (آنتی‌موسکارینی) دی‌سیکلومین هیدروکلراید، در استعمال عضلانی حاد با توجه به شاخص‌های فعالیت سیستم عصبی خودمختار اثرات کولینرژیکی (موسکارینی) اعمال می‌کند.

Hedman و همکاران(۲۲) با مطالعه بر روی سگ‌های بیهوش‌شده، واگ راست را (که در ایجاد RSA دخالت دارد) با سه الگوی تحریکی مختلف تحریک نموده ومعیار HF [1] را در حوزه فرکانس و mRR را در حوزه زمان اندازه‌گیری نمودند و بیان کردند که mRR میزان فعالیت تونیک واگ ومعیار HF، نشان‌دهنده دامنه نوسان فعالیت واگ است. در ضمن گزارش شده که شاخص HF در حوزه فرکانس با شاخص sdRR در حوزه زمان همبستگی بسیار بالایی دارد(۲۳). در پژوهش حاضر، مقادیر mRR و sdRR به ترتیب ۲۴ ± ۸۴۷ و ۷ ± ۵۷/۲۵ هزارم ثانیه به دست آمد که با مقادیر گزارش شده توسط دیگران همخوانی دارد(۲۴،۵). باتوجه به افزایش هر دو معیار mRR و sdRR در مطالعه حاضر، یافته‌های ما نشان می‌دهد که داروی دی‌سیکلومین هیدروکلراید نه تنها فعالیت تونیک واگ را افزایش می‌دهد، بلکه دامنه نوسان فعالیت واگ را نیز افزایش می‌دهد.

Marfella و همکاران(۲۱) از پدیده تغییرات RRI که در وضعیت چمباتمه و تغییر وضعیت از چمباتمه به ایستاده ایجاد می شود، استفاده کرده و با ترکیب این دو نوع پاسخ رفلکسی فیزیولوژیک، یک آزمون سیستم خودمختار قلبی- عروقی به نام آزمون چمباتمه را ابداع و استاندارد نمودند. در این آزمون سه مرحله‌ای، افزایش RRI در مرحله۲ ناشی از تحریک واگ و کاهش RRI که بلافاصله در مرحله۳ شروع می‌شود و در فاصله ثانیه‌های ۱۰تا ۲۰ بعد از ایستادن به حداقل خود می‌رسد ناشی از فعالیت سمپاتیک است. این گروه تحقیقاتی با توجه پاسخ RRI در مرحله‌های مختلف آزمون چمباتمه دو شاخص تحت عنوان نسبت سمپاتیکی و نسبت واگی را پیشنهاد نمودند. از ویژگی‌های منحصر به فرد این

1. High Frequency

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

Archive of SID

www.SID.ir

آزمون، اینکه قادر است به واسطه بررسی پاسخ‌های RRI به تغییر وضعیت، میزان فعالیت هر دو شاخه سیستم عصبی خودمختار یعنی سمپاتیک و پاراسمپاتیک (در اینجا واگ) را مورد ارزیابی قرار بدهد(۲۱). در مطالعه ما مقدار نسبت سمپاتیکی ۱/۴۹ و نسبت واگی ۰/۶۱ به دست آمد که بسیار نزدیک به مقادیری است که Marfella و همکاران(۲۱) برای محدوده سنی ۲۵-۲۰ سال گزارش کردند.

یافته‌های پژوهش حاضر بیانگر این نکته است که داروی دی‌سیکلومین هیدروکلراید باتوجه به شاخص واگی آزمون چمباتمه نیز اثر کولینرژیکی بروز داده است.

در مورد داروی دی‌سیکلومین هیدروکلراید مطالعه‌ای که اثر کولینرژیکی آن را نشان دهد هنوز گزارش نشده است. اما مشخص شده که آتروپین به عنوان سردسته داروهای آنتی‌موسکارینی بر روی ضربان قلب دو گونه اثر مختلف دارد، به طوری که در دوز بالا باعث تاکیکاردی و در دوز کم باعث برادیکاردی می‌شود. Alcalay و همکاران(۲۵) نشان دادند که آتروپین در مقادیر کمتر از ۰/۴ میلی گرم به صورت وابسته به دوز باعث افزایش شاخص‌های HRV به عبارتی افزایش اثر تعدیلی واگ بر روی قلب (اثر کولینرژیکی) اما در مقادیر بالاتر از ۰/۴ میلی گرم سبب کاهش شاخص‌های HRV یعنی کاهش اثر تعدیلی واگ بر روی قلب (اثر آنتی کولینرژیکی) می‌شود. در مورد اثر پارادوکس موسکارینی (کولینرژیکی) دوزکم داروهای آنتی‌موسکارینی، دو مکانیسم مرکزی و محیطی گزارش شده است. در مکانیسم مرکزی، داروهای آنتی‌موسکارینی که قادرند از سد خونی- مغزی عبور کنند، مانند آتروپین ممکن است فعالیت نورون‌های حرکتی واگ قلبی را افزایش داده و باعث کاهش ضربان قلب گردند. Katona و همکاران(۲۶) با تزریق مستقیم دوزکم آتروپین در هسته‌های نورون‌های حرکتی واگ در سگ‌های بیهوش، این اثر را به وضوح نشان دادند. مکانیسمی که دوزکم داروهای آنتی موسکارینی، اثرات موسکارینی از خود بروز می‌دهند، هنوز به خوبی روشن نشده است(۱۱). با توجه به اینکه دی‌سیکلومین هیدروکلراید نیز همانند آتروپین یک داروی آنتی‌موسکارینی با آمونیوم سه‌تایی است که به راحتی از سد خونی- مغزی عبور می‌کند، لذا ممکن است بخشی از اثر موسکارینی این دارو ناشی از مکانیسم مرکزی آن باشد. اثرات مشابهی نیز با مصرف داروی اسکوپولامین (یک عامل آنتی‌موسکارینی با آمونیوم سه‌تایی) مشاهده شده است. مصرف دوزکم اسکوپولامین به شکل ترانس‌درمال سبب افزایش شاخص‌های HRV در افراد سالم(۱۰) و بیماران با نارسایی احتقانی قلب(۱۱) گردیده است. و بدین ترتیب با افزایش اثر تعدیلی واگ بر روی قلب باعث کاهش شیوع آریتمی‌های کشنده و مرگ ناگهانی شده است.

در مورد مکانیسم محیطی، پژوهش‌ها با مشتقات آمونیوم چهارتایی مثل آتروپین متیل‌بروماید که از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کنند، نشان می‌دهد که هم در حیوانات آزمایشگاهی و هم در انسان،آتروپین متیل‌بروماید نیز همانند مقادیر کم آتروپین سولفات باعث کاهش ضربان قلب می‌شود(۱۰). Loffeljolz و همکاران(۱۹۸۵) نشان دادند که این مسئله ناشی از اثر مهاری دوزکم دارو بر گیرنده‌های موسکارینی واقع در پایانه‌های پیش‌سیناسی واگ قلبی است که به این ترتیب باعث تسهیل رهاسازی استیل‌کولین می‌شوند(۲۷). در تائید مکانیسم محیطی، Pedretti و همکاران(۲۸) با بلوک انتخابی خودگیرنده‌های M_1[1] توسط پیرنزپین (که به آسانی از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کند) اثر واگومیمتیک مشاهده کردند. با توجه به اینکه دی‌سیکلومین اثر اختصاصی بر رسپتورهای M_1 دارد (۱۸) لذا احتمال دارد اثر واگو میمتیک ناشی از این دارو نیز قابل توجیه با مکانیسم فوق‌الذکر باشد.

1. Autoreceptors

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]
www.SID.ir

بخشی از یافته‌های این مطالعه با توجه به شاخص سمپاتیکی آزمون چمباتمه حاکی از کاهش فعالیت سمپاتیک در تزریق حاد داروی دی‌سیلکومین هیدروکلراید می‌باشد. احتمالاً این کاهش فعالیت سمپاتیکی می‌تواند ناشی از افزایش فعالیت عصب واگ باشد، به طوری که استیل کولین آزاد شده از نورون‌های پاراسمپاتیکی ممکن است با اثر پیش‌سیناپسی باعث مهار آزادسازی نوراپی نفرین از پایانه سمپاتیکی گردد(۲۹).

در مجموع یافته‌های این مطالعه با توجه به معیارهای آزمون‌های خودمختار قلبی- عروقی نشان داد که داروی کولینرژیکی دی‌سیکلومین هیدروکلراید در دوز تزریقی ۲۰ میلی‌گرم سبب افزایش اثر تعدیلی عصب واگ بر روی قلب افراد جوان سالم می‌شود.

References

1. Oir Z, monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. Cardiol Clin 1992; 10: 499-537.
2. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur Heart J 1996; 17: 354-381.
3. Ewing DJ, Clark BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. Diabetes Care 1986; 9: 648-665.
4. 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. Circulation 2000; 102: 1239-1244.
5. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, pool J, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle- aged and elderly men. Am J Epidemiol 1997; 145: 899-908.
6. Smith SE, Smith SA. Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique. Clin Sci 1981; 61: 379-383.
7. Zuanetti G, De Ferrari GM, Priori SG, Schwartz PJ. Protective effect of vagal stimulation on reperfusion arrhythmias in cats. Circ Res 1987; 61: 429-435.
8. Kolman BS, Verrier RL, Lown B. Effect of vagus nerve stimulation upon excitability of the canine ventricle. Role of sympathetic-parasympathetic interactions. Am J Cardiol 1976; 37: 1041-1045.
9. Elghozi JL, Girard A, Laude D. Effects of drugs on the autonomic control of short-term heart rate variability Auton Neurosci 2001; 90(1-2): 116-121.
10. 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: 604-608.
11. Casadei B, Conway J, Forfar C, Sleight P. Effect of low doses of scopolamine on RR interval variability, baroreflex sensitivity, and exercise performance in patients with chronic heart failure. Heart 1996; 75: 274-280.
12. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Starling RC, Leier CV, Cody RJ. Dissociation between ACE activity and autonomic response to ACE inhibition in patients with heart failure. Am Heart J 2000; 140: 34-42.
13. Sergeeva OV, Alipov NN, Smirnov VM. Effect of atropine, propranolol, and atenolol on wave structure of heart rate oscillations in rats. Bull Exp Biol Med 2008; 145: 387-390.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir

14. Sal'nikov EV, Fateev MM, Sidorov AV, Fedorov VN, Grigor'eva MV. Effect of beta-adrenoblockers on heart rate variability in awake and narcotized rats. Bull Exp Biol Med 2007; 144: 494-497.
15. Korkmaz ME, Müderrisoğlu H, Uluçam M, Ozin B. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systolic function in severe ischemic heart failure. Am J Cardiol 2000; 86: 649-653.
16. Hallioglu O, Okuyaz C, Mert E, Makharoblidze K. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. Epilepsy Res 2008; 79(1): 49-54.
17. Miyakoshi M, Ikeda T, Miwa Y, Sakaki K, Ishiguro H, Abe A, et al. Quantitative assessment of cibenzoline administration for vagally mediated paroxysmal atrial fibrillation using frequency-domain heart rate variability analysis. J Cardiol 2009; 54(1): 86-92.
18. Doods HN, Mathy MJ, Davidesko D, Van Charldorp KJ, de Jonge A, Van Zwieten PA. Selectivity of muscarinic antagonists in radioligand and in vivo experiments for the putative M1,M2 and M3 receptors. J Pharmacol Exp Ther 1987; 242: 257-262.
19. Doollery C(ed). Therapeutic drugs. Edinburgh, Churchill Livingstone 1991. PP 103D.
20. Kuss O, Schumann B, Kluttig A, Greiser KH, Haerting J. Time domain parameters can be estimated with less statistical error than frequency domain parameters in the analysis of heart rate variability. J Electrocardiol 2008; 41: 287-291.
21. Marfella R,Giugliano D, Di Maro G, Acampora R, Giunta R, D'Onofrio F. The squatting test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. Diabetes 1994; 43: 607-612.
22. Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Hakumäki MO. The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic 'tone'. Acta Physiol Scand 1995; 155: 267-273.
23. Tsuji H, Venditti FJ JR, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1539-1546.
24. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol 1991; 67: 199-204.
25. Alcalay M, Izraeli S,Wallach-Kapon R,Tochner Z, Benjamini Y, Akselrod S. Paradoxical pharmacodynamic effect of atropine on parasympathetic control: a study by spectral analysis of heart rate fluctuations. Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 518-527.
26. Katona PG, Lipson D, Dauchot PJ. Opposing central and peripheral effects of atropine on parasympathetic cardiac control. Am J Physiol 1977; 232: 146-151.
27. Loffelholz K, Pappano AJ. The pararsympathetic neuroeffector junction of the heart. Pharmacol Rev 1985; 37: 1-24.
28. Pedretti RFE, Colombo E, Sarzi Braga S, Ballardini L,Caru B. Effects of oral pirenzepine on heart rate variability and baroreceptor sensivity after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 915-921.
29. Mendelowitz D. Advances in parasympathetic control of heart rate and cardiac function. News Physiol Sci 1999; 14: 155-161.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir