

## مطالعه اثر تجویز خوراکی والپروات سدیم بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه

مهرداد نشاط قراملکی<sup>۱\*</sup>، میر هادی خیاط نوری<sup>۲</sup>، یعقوب شمس پارام<sup>۳</sup>

۱. گروه بیماری‌های داخلی دام‌های کوچک، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۲. گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۳. دانش‌آموخته دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

\* نویسنده مسئول مکاتبات: [neshatpetvet@yahoo.com](mailto:neshatpetvet@yahoo.com)

(دریافت مقاله: ۸۷/۱۰/۳۰، پذیرش نهایی: ۸۷/۱۲/۲۲)

### چکیده

والپروئیک اسید یکی از اسیدهای چرب با خاصیت ضد تشنجی است. امروزه در انسان و حیوانات برای درمان تشنج، اختلالات دوقطبی و پیشگیری از میگرن، از فرآورده نمکی آن استفاده می‌شود. والپروات سدیم پتانسیل عمل‌های انفجاری مکرر در سلول‌ها را مهار می‌کند. از طرف دیگر نشان داده‌اند که والپروات در غلظت‌های بالا می‌تواند انتقال پتاسیم از غشای سلول‌ها را افزایش دهد و در غلظت‌های پایین باعث هیپرپلاریزه شدن پتانسیل‌های غشای سلول‌ها می‌شود. با توجه به این که تارهای عضلانی قلب در سطح خود حاوی کانال‌های سدیمی و پتاسیمی می‌باشند، این احتمال وجود دارد که والپروات سدیم این کانال‌ها را نیز تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین در تحقیق حاضر سعی شده است، تأثیر تجویز خوراکی والپروات سدیم بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه بررسی گردد. در این مطالعه (تجربی-مداخله‌ای) از هشت قلابه گربه بومی مو کوتاه جنس نر که به طور تصادفی انتخاب شده بودند، استفاده گردید. حیوانات به صورت خوراکی والپروات سدیم را با دز پنجاه میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت سه هفته دریافت کرده و از آن‌ها در زمان‌های صفر (قبل از تجویز دارو) و روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱، حین تجویز دارو الکتروکاردیوگرام در اشتقاق II اخذ شد. از روی الکتروکاردیوگرام، تعداد ضربان قلب (HR) و تغییرات امواج الکتریکی شامل پهنای موج P (PD)، دامنه موج P (PA)، فاصله بین موج P و موج R (PR int)، پهنای موج QRS (QRS D)، دامنه موج R (RA)، قطعه ST (ST seg)، فاصله بین موج Q و موج T (QT int) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تعداد ضربان قلب (HR) و دامنه موج R (RA) در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از تجویز دارو در مقایسه با روز صفر به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) داشتند. نتایج نشان داد که اسید والپروئیک باعث القای تاکی کاردی سینوسی در گربه می‌شود. از این یافته که همراه با کاهش ارتفاع موج R بود، چنین برمی‌آید که این دارو دارای اثرات اینوتروپ مثبت و کرونوتروپ منفی بوده و به نظر می‌رسد که با القا چنین فاکتورهایی مقدمه‌ساز اثرات پروآریتمیک در قلب گربه باشد.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۷، دوره ۲، شماره ۳، ۲۶۰-۲۵۵.

کلمات کلیدی: والپروات سدیم، الکتروکاردیوگرام، گربه

### مقدمه

که خاصیت ضد تشنجی دارد. امروزه در انسان برای درمان تشنج، اختلالات دوقطبی و پیشگیری از میگرن، از فرآورده

والپروات سدیم در سال ۱۹۶۹ برای اولین بار در فرانسه به بازار عرضه شد. والپروئیک اسید یکی از اسیدهای چرب است

نمکی آن استفاده می‌شود. در حیوانات تنها مورد مصرف این دارو در درمان تشنجات است. والپروات سدیم همانند سایر داروهای ضد تشنج در غلظت‌های مناسب درمانی، پتانسیل عمل‌های انفجاری مکرر در سلول‌ها را به‌خصوص در نورون‌ها مهار می‌کند (۹، ۱۷ و ۲۰). مکانیسم اثر ضد تشنجی این دارو احتمالاً به دلیل مهار جریان سدیم و هم‌چنین افزایش اثر گابا می‌باشد. از طرف دیگر نشان داده‌اند که والپروات در غلظت‌های بالا می‌تواند انتقال پتاسیم از غشای سلول‌ها را افزایش دهد و در غلظت‌های پایین باعث هیپرپلاریزه شدن پتانسیل‌های غشای سلول‌ها می‌شود و می‌توان چنین نتیجه گرفت که عمل خود را از طریق تأثیر مستقیم بر کانال‌های پتاسیم در غشاء سلول‌ها اعمال می‌کند. والپروات به دنبال مصرف خوراکی به خوبی جذب شده و حدود ۸۰٪ آن وارد جریان خون عمومی می‌شود. حداکثر سطح خونی دارو ۲ ساعت بعد از مصرف مشاهده می‌شود (۱). بنابراین به دلیل بالا بودن جذب این دارو از دستگاه گوارش، نیازی به استفاده از فرآورده تزریقی نمی‌باشد (۹، ۱۷ و ۲۰). کلیرانس والپروئیک اسید بسیار اندک است و نیمه عمر آن ۹-۱۸ ساعت می‌باشد (۱). در این مطالعه نیز سعی شده است از فرآورده خوراکی آن که مخصوص اطفال می‌باشد، استفاده شود. نیمه عمر بالای این دارو (تا ۱۸ ساعت) در انسان و حیوانات، امکان تجویز روزانه یک‌بار دارو را میسر می‌سازد. دوز درمانی این دارو در انسان و حیوانات روزانه از ۲۵ میلی‌گرم به‌ازای هرکیلوگرم وزن بدن شروع شده و ممکن است حتی تا ۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هرکیلوگرم وزن بدن در روز نیز افزایش یابد (۱۷ و ۲۰). شایع‌ترین اثرات جانبی والپروات شامل تهوع، استفراغ، افزایش اشتها، ریزش مو، سمیت کبدی، کلیوی و قلبی می‌باشد (۵، ۹، ۱۸ و ۱۹). سمیت کبدی به‌تنهایی باعث ۵۰ مورد مرگ و میر در انسان بوده است (۱۵ و ۱۹). مطالعات اپیدمیولوژیک در انسان نیز نشان داده است که والپروئیک اسید باعث افزایش اختلالات قلبی - عروقی می‌شود (۸ و ۹). با توجه به این‌که

تارهای عضلانی قلب در سطح خود حاوی کانال‌های سدیمی و پتاسیمی می‌باشند، این احتمال وجود دارد که والپروات سدیم این کانال‌ها را نیز تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین در تحقیق حاضر سعی شده است، تا تأثیر تجویز خوراکی والپروات سدیم به‌طور کلی بر تغییرات الکتروکاردیوگرام و به‌طور اختصاصی با ۵۰ میلی‌گرم به‌ازای هرکیلوگرم وزن بدن، بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه بررسی گردد.

### مواد و روش کار

در این مطالعه (تجربی-مداخله‌ای) از هشت قلابه گربه بومی مو کوتاه جنس نر که به‌طور تصادفی انتخاب شده بودند، استفاده گردید. قبل از انجام آزمایشات، معاینه بالینی از نظر سلامتی کامل حیوانات صورت گرفت. قلب مورد سمع قرار گرفت و در صورت وجود هر گونه مشکل مادرزادی قبلی از نظر سوفل و مورمورهای قابل سمع، گربه از ادامه کار حذف شد. برای دفع آلودگی انگلی احتمالی از داروی مبندازول به میزان ۲۰ میلی‌گرم به‌ازای هرکیلوگرم وزن بدن استفاده شد و تست‌های مربوط به عملکرد قلب و کلیه و کبد مورد بررسی قرار گرفتند تا در صورت وجود هر گونه اختلال از ادامه عملیات حذف گردند. تمامی گربه‌ها قبل از تجویز دارو وزن‌کشی شده و متوسط وزن گربه‌های مورد آزمایش مابین ۲ الی ۳ کیلوگرم بود. محدوده سنی گربه‌های مورد مطالعه مابین دو الی سه سال در نظر گرفته شد تا از اثرات مخدوش‌گری سن بر روی آیت‌های الکتروکاردیوگرام جلوگیری شود. سپس حیوانات به‌صورت خوراکی از فرآورده والپروات سدیم خوراکی (سوسپانسیون) مخصوص اطفال (ساخت شرکت رازک)، با دز پنجاه میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه هر ۱۲ ساعت یک‌بار به مدت سه هفته دریافت کرده و از گربه‌ها در زمان‌های صفر (قبل از تجویز دارو)، ۷، ۱۴ و ۲۱ روز حین تجویز دارو، الکتروکاردیوگرام اخذ شد. شایان ذکر است که دارو به‌صورت خوراکی در ساعت ۸ صبح تزریق شده و مابین ساعت ۱۰ الی ۱۱ صبح از حیوانات الکتروکاردیوگرام

صفر افزایش معنی‌دار ( $p < 0/05$ ) نشان داد که احتمالاً به علت اثر این دارو بر گره سینوسی دهلیزی و القاء تاکی‌کاردی سینوسی باشد (اثر اینوتروپ مثبت). همچنین به نظر می‌رسد که والپروات باعث کاهش قدرت انقباض‌پذیری عضله بطنی در گربه می‌شود یعنی این دارو دارای اثر کرونوتروپ منفی بر روی قلب گربه می‌باشد که البته اثبات این یافته نیازمند بررسی‌های بیشتری با استفاده از تست‌های تصحیح‌کننده و فرمول‌هایی نظیر Bazzet, Hodges, Fridericia and Van de waster می‌باشد و مؤید این یافته دامنه موج R (RA) در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از تجویز دارو در مقایسه با روز صفر می‌باشد که کاهش معنی‌داری را ( $p < 0/05$ ) نشان می‌دهد. پهنای موج P (PD)، دامنه موج P (PA)، فاصله بین موج P و موج R (PR int)، پهنای موج QRS (QRS D) QRS، قطعه ST (ST seg) و فاصله بین موج Q و موج T (QT int) تغییرات معنی‌دار نشان نداد (جدول ۱).

اخذ شد. در ادامه، از روی الکتروکاردیوگرام، تعداد ضربان قلب (HR) و تغییرات امواج الکتریکی شامل پهنای موج P (PD)، دامنه موج P (PA)، فاصله بین موج P و موج R (PR int)، پهنای موج QRS (QRS D) QRS، دامنه موج R (RA)، قطعه ST (ST seg)، فاصله بین موج Q و موج T (QT int) مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار از میانگین بیان شده و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن از تست‌های مقایسه چند گانه توکی برای مقایسه وجود اختلاف بین گروه‌ها استفاده شد. مقدار  $p < 0/05$  برای تعیین سطح معنی‌دار بودن اختلاف بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

## نتایج

در بررسی نوار الکتروکاردیوگرام در روزهای بعد از تجویز دارو هیچ‌گونه آریتمی فوق بطنی و بطنی در هیچ‌کدام از مراحل مشاهده نگردید. مقایسه تعداد ضربان قلب و تغییرات امواج الکتریکی در روزهای مختلف پس از تجویز والپروات سدیم خوراکی نشان داد که تعداد ضربان قلب (HR) در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از تجویز دارو در مقایسه با روز

جدول ۱- اثر تجویز خوراکی والپروات سدیم بر تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه در روزهای مختلف بعد از تجویز

فاکتور گروه	HR	PD	PA	PR int	QRS D	RA	ST seg	QT int
روز صفر	۲۲۵ $\pm$ ۸/۹۲	۰/۰۲ $\pm$ ۰	۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۰۵ $\pm$ ۰/۰۰۵	۰/۰۳ $\pm$ ۰/۰۰۴	۰/۷۷ $\pm$ ۰/۱	۰/۱۵ $\pm$ ۰	۰/۱۱ $\pm$ ۰/۰۰۵
روز ۷	۳۱۰ $\pm$ ۷/۳۲*	۰/۰۱ $\pm$ ۰/۰۰۲	۰/۱ $\pm$ ۰	۰/۰۴ $\pm$ ۰/۰۰۸	۰/۰۲ $\pm$ ۰/۰۰۵	۰/۳۲ $\pm$ ۰/۰۴*	۰/۱۵ $\pm$ ۰	۰/۱ $\pm$ ۰/۰۰۹
روز ۱۴	۳۳۲/۵ $\pm$ ۶/۸۸*	۰/۰۱ $\pm$ ۰/۰۰۲	۰/۱ $\pm$ ۰	۰/۰۳ $\pm$ ۰/۰۰۶	۰/۰۲ $\pm$ ۰/۰۰۶	۰/۳۲ $\pm$ ۰/۰۴*	۰/۱۵ $\pm$ ۰	۰/۰۹ $\pm$ ۰/۰۰۵
روز ۲۱	۳۳۵ $\pm$ ۹/۷۲*	۰/۰۲ $\pm$ ۰/۰۰۵	۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۰۳ $\pm$ ۰/۰۰۵	۰/۰۲ $\pm$ ۰/۰۰۴	۰/۳ $\pm$ ۰/۰۷*	۰/۱۵ $\pm$ ۰	۰/۰۸ $\pm$ ۰/۰۰۹

\*:  $p < 0/05$  در مقایسه با روز صفر در هر ستون می‌باشد.

نرمال الکتروکاردیوگرام بوده و بنابراین به نظر می‌رسد که این دارو در هدایت جریان الکتریکی در دهلیز اثرات بالینی نخواهد داشت، به خصوص هدایت الکتریکی از گره AV که از طریق فاکتور PR-interval مورد بررسی قرار می‌گیرد و هیچ‌گونه

علاوه بر تغییرات فوق‌الذکر بررسی‌های انجام گرفته در خصوص پهنای موج P (PD) و دامنه موج P (PA) در روزهای صفر، ۷، ۱۴ و ۲۱ هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در مدت زمان ثبت موج مشاهده نگردید و همه امواج در محدوده

تأخیری در هدایت جریان از این گره اتصال مشاهده نگردید و هدایت جریان الکتریکی در قبل (روز صفر) و بعد از تجویز دارو (۷، ۱۴ و ۲۱) همچنان در محدوده نرمال باقی ماند. در خصوص تغییرات دامنه موج QRS در قبل (روز صفر) و بعد از تجویز دارو (۷، ۱۴ و ۲۱) هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری مشاهده نگردید و سرعت هدایت جریان در بطن هم مورد تغییر قرار نگرفت. در خصوص اینتروال QT در روز قبل و بعد از تجویز دارو هیچ‌گونه تغییر معنی‌دار در زمان دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون بطن مشاهده نگردید و هدایت الکتریکی بطن گربه‌ها در فاز استراحت و فاز تحریکی قلب گربه بدون تغییر معنی‌دار بود. در نهایت به نظر می‌رسد که این دارو در گربه‌ها دارای اثر اینوتروپی مثبت و احتمالاً کرونوتروپی منفی باشد.

### بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثر تجویز خوراکی والپروات سدیم بر روی تغییرات الکتروکاردیوگرام در گربه مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج نشان داد که تعداد ضربان قلب افزایش و دامنه موج R کاهش می‌یابد، در صورتی که پهنای موج P، دامنه موج P، فاصله بین موج P و موج R، پهنای موج QRS، قطعه ST و فاصله بین موج Q و موج T تغییرات معنی‌دار نشان نمی‌دهد. محققین مختلف نیز اثرات موافق و مخالف نتایج فوق بر روی حیوانات و انسان گزارش کرده‌اند. Jia و همکاران (۱۹۹۸) گزارش کردند که مشتقات والپروئیک اسید در حیوانات دارای اثرات ضدآریتمی متفاوت می‌باشند (۷).

Xie و همکاران (۱۹۹۲) نشان دادند که در گربه تجویز والپروات سدیم می‌تواند آریتمی‌ها و تاکی‌کاردی بطنی ناشی از سدیم کلراید را کنترل نماید (۲۱).

Belkina و همکاران (۱۹۹۷) در موش‌های صحرائی نشان دادند که والپروات سدیم قادر است باعث بهبود قدرت انقباضی عضله قلب بعد از انفارکتوس قلبی تجربی شده و به دلیل اثر کرونوتروپ و اینوتروپ مثبت از اختلالات عملکردی قلب

پیش‌گیری نماید (۳)، در حالی‌که در این بررسی مشخص گردید که والپروات در گربه دارای اثرات اینوتروپی مثبت و کرونوتروپ منفی می‌باشد.

Shabunina و همکاران در سال ۱۹۹۰، گزارش کردند که والپروات سدیم با اثر بر روی سیستم گاباآرژیک از فیبریلاسیون قلبی در مدل تجربی انفارکتوس میوکارد در موش صحرائی و از بروز اکستراسیستول با منشأ عصب واگ جلوگیری می‌کند، لکن آن‌ها پیشنهاد کردند که مکانیسم‌های ایجاد این اثر نیاز به مطالعات بیشتر دارد (۲ و ۱۶).

در انسان نیز مطالعات مختلفی صورت گرفته است، به طوری‌که Meerson و همکاران (۱۹۸۸) گزارش کردند که والپروات سدیم دارای اثرات مستقیم ضد آریتمی و کاردیوتروپیک می‌باشد (۱۲). آن‌ها همچنین در سال ۱۹۹۲ نشان دادند که والپروات سدیم در انسان دارای اثرات ضد آریتمی بوده و باعث کاهش انقباضات زودرس بطنی می‌شود. آن‌ها گزارش کردند که در ۲۲ بیمار مبتلا به انقباض زودرس بطنی بعد از یک دوره درمانی کوتاه مدت (۱۰ تا ۱۵ روزه) با والپروات سدیم، تا یک دوره زمانی دراز مدت (۲ تا ۵ ماهه) انقباضات زودرس بطنی (PVC) کنترل می‌شود (۱۱). Chong و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که در انسان داروهای مؤثر بر سیستم عصبی قادر است باعث تغییر فشارخون، تعداد ضربان قلب و الکتروکاردیوگرام گردد. از بین این داروها والپروات سدیم تأثیری بر عملکرد قلبی نداشته ولی بنزودیازپین‌ها و کاربامازپین باعث تغییر در فعالیت گره سینوسی-دهلیزی می‌شوند (۴). Kwon و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که در کودکان مبتلا به صرع، فاصله QT در آن‌هایی که فقط والپروات سدیم دریافت می‌کنند (مونوتراپی) در مقایسه با آن‌هایی که مخلوط کاربامازپین و اکسکاربازپین (پولی‌تراپی) را دریافت کرده بودند، هیچ تفاوتی وجود نداشت (۱۰).

نظر می‌رسد که والپروات سدیم دارای اثرات پروآریتیمیک و مستعد کننده قلب گربه‌ها به انواع آریتمی‌های مهلک می‌باشد که نیازمند تجسس و کارآزمایی بالینی همراه با مطالعه تغییرات سطح سرمی دارو درخون گربه‌ها می‌باشد بنابراین، اختلالات ایجاد شده توسط والپروات سدیم در عملکرد قلب و مکانیسم‌های دخیل در آن نیاز به مطالعات بیشتری دارد و شاید بتوان با بررسی دزهای مختلف این دارو در کوتاه مدت و دراز مدت (بالای ۲ ماه) و در دزهای مختلف والپروات سدیم نتایج دیگری را به دست آورد که نیازمند بررسی‌های بیشتری می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌گردد که اثرات قلبی والپروات سدیم در گربه‌های مبتلا به بیماری‌های قلبی در دزهای مختلف و در دراز مدت، در کنار بررسی عملکرد ارگان‌هایی مانند کبد و کلیه توام با بررسی‌های اکوکاردیوگرافیک قلب گربه‌های تحت درمان با والپروات سدیم مورد مطالعه قرار گیرد.

Roberts و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که والپروات سدیم در انسان باعث تغییر در قطعه ST و موج T و طولانی شدن فاصله QT در الکتروکاردیوگرام می‌شود (۱۴). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۴ توسط Jaffe و همکاران صورت گرفت، مشخص شد که مصرف دزهای بالای برخی از داروهای ضد صرع می‌تواند باعث طولانی شدن QT شود (۶). در بررسی حاضر هیچ گونه تغییری در خصوص طولانی شدن QT مشاهده نگردید که البته بررسی‌های دقیق‌تر نیازمند استفاده از تست‌های تصحیحی نظیر Bazzet, Hodges می‌باشد. در مطالعه Meyer و همکاران (۲۰۰۵) در یک پسر بچه ۱۵ ساله مشخص گردید که مصرف دزهای بالای والپروات سدیم می‌تواند باعث بروز کما، هیپرناترمی، تاکی‌کاردی دهلیزی و آریتمی‌های قلبی شود که این مطالعه از نظر افزایش تعداد ضربان قلب در گربه‌ها هم‌سو با مطالعه حاضر می‌باشد (۱۳). با این که تمامی اطلاعات به دست آمده در این بررسی موافق و مخالف نظرات دانشمندان مختلف می‌باشد، ولی با این حال به

## فهرست منابع

۱. کاتزونگ و تروور (۱۳۷۷): فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ، ترجمه مژدهی آذر و همکاران، انتشارات ارجمند، صفحات: ۳۵۴-۳۲۹.
2. Abdikaliev, N.A., Shabunina, E.V. and Meerson, F.Z. (1989): Elimination of disorders in the electrical stability of the heart during postinfarct cardiosclerosis by using a factor that induces GABA accumulation in the brain. *Biull. Eksp. Biol. Med.*, 107(2): 152-4.
3. Belkina, L.M., Korchazhkina, N.B., Kamskova, Iu.G. and Fomin, N.A. (1997): The cardioprotective action of the anticonvulsant preparation sodium valproate in disorders of cardiac contractile function caused by acute myocardial infarct in rats. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.*, 2: 18-21.
4. Chong, S.A. and Mahendran, R. (2001): Cardiac effects of psychotropic drugs. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 30(6): 625-31.
5. Gougoux, A. and Vinay, P. (1989): Metabolic effects of valproate on dog renal cortical tubules. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67(2): 88-97.
6. Jaffe, R., Leavitt, R. and Wind, T. (2004): QTc prolongation in multiple drug overdoses. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 24(3): 348-50.
7. Jia, H.J., Liu, X., Yan, Y.F. and Ye, Y.W. (1988): Comparison of anti-arrhythmic activities of valproic acid derivatives in animals. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.*, 9(1): 37-40.
8. Joseph, R., Calabrese, J.W., Goethe, A., Kayser, D.B., Marcotte, J., et al. (2008): Adverse events in 583 valproate-treated patients. *Depression*, 3(5): 257-262.
9. Katzung, B.G. (2004): *Basic & Clinical Pharmacology*. 9<sup>th</sup> ed., International Edition, USA, pp: 392-393.
10. Kwon, S., Lee, S., Hyun, M., Choe, B.H., Kim, Y., Park, W. and Cho, Y. (2004): The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children. *Pediatr. Neurol.*, 30(2): 99-101.

11. Meerson, F.Z., Gimrikh, E.O., Gutsol, L.Ia., Popov, S.V. and Plekhanov, I.G. (1992): The anti-arrhythmic efficacy of sodium valproate. *Kardiologiya*, 32(7-8): 19-21.
12. Meerson, F.Z., Shabunina, E.V. and Malyshev, I.Iu. (1988): Direct cardiotropic anti-arrhythmic effect of sodium valproate. *Kardiologiya*, 28(6): 100-2.
13. Meyer, S., Kuhlmann, M.K., Peters, F.T., Limbach, H.G. and Lindinger, A. (2005): Severe valproic acid intoxication is associated with atrial tachycardia: secondary detoxication by hemoperfusion. *Klin. Padiatr*, 217(2): 82-5.
14. Roberts-Thomson, K.C., Teo, K.S. and Young, G.D. (2007): Drug-induced Brugada syndrome with ST-T wave alternans and long QT. *Intern. Med. J.*, 37(3): 199-200.
15. Samhita, P. and Radhakrishnan, K. (2004): Two cases of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy without hepatic failure. *JAPI*, 52: 746-748.
16. Shabunina, E.V. (1990): The effect of sodium valproate on the electrical stability of the heart in experimental myocardial infarct. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.*, 1: 23-5.
17. Steve, S., Chung, N., Wang, D. and Treiman, M. (2007): Comparative efficacy and safety of antiepileptic drugs for the treatment of status epilepticus. *Journal of Pharmacy Practice*, 20: 137-146.
18. Thomas, D., Maureen, G., Tremblay, R. and Rodgers, L. (2004): Effects of valproic acid on cardiac metabolism. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 82(10): 927-933.
19. Triggs, W.J., Gilmore, R.L., Millington, D.S., Cibula, J., Bunch, T.S. and Harman, E. (1997): Valproate-associated carnitine deficiency and malignant cerebral edema in the absence of hepatic failure. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 35(9): 353-356.
20. Venkataraman, V. and Wheless, J.W. (1999): Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. *Epilepsy Res.*, 35(2): 47-53.
21. Xie, J.T. and Li, C.L. (1992): Induction and termination of after depolarizations and triggered arrhythmias by drugs in cat heart In vivo. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 14(5): 347-54.

## **Effect of orally administrated sodium valproate on alternations in the electrocardiogram of the cat**

**Neshat Gharamaleky, M.<sup>1\*</sup>, Khayat Nouri, M.H.<sup>2</sup>, Shams Param, Y.<sup>3</sup>**

1-Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran

2-Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran

3-Graduate of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran

\*Corresponding author's email: neshatpetvet@yahoo.com

(Received: 19.1.2009, Accepted: 12.3.2009)

---

### **Abstract**

Valproic acid is a fatty acid with antiseizure. Currently the salts of valproic acid are used to treat seizure, bipolar disorders and to prevent migraine in human and animals. Valproate sodium inhibits repetitive bursting action potentials of cells. Furthermore it has been shown that high concentrations of valproate can increase potassium transmission across cellular membranes while in low concentrations it can lead to cellular hyperpolarisation. Considering that there are Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> channels on the surface of cardiomyocytes, it is probable that sodium valproate can affect these channels as well. Therefore in the present study it was attempted to investigate the effect of orally administered sodium valproate on alterations in the electrocardiogram of the cat. In this experimental study, 8 domestic short hair male cats that were selected randomly were used. valproate sodium was administered orally to all animals at the dose of 50 mg/kg daily for 3 weeks and the electrocardiogram was recorded at days 0 ( prior to drug administration) , 7, 14 and 21 during drug administration in lead II. Heart rate (HR) , P wave duration (PD) , P wave amplitude ( PA) , PR interval (PR- interval), QRS duration( QRS D), R amplitude (RA), ST segment ( ST seg.) and QT interval( QT int.) were evaluated from the electrocardiogram. The results indicate that heart rate and R amplitude(RA) at days 7, 14 and 21 had significantly increased and decreased respectively compared with day 0 (P≤0.05) . These results revealed that valproic acid induces sinus tachycardia in the cat. It is evident from this finding together with the decrease in R wave amplitude that this drug has positive inotropic and negative chronotropic effects and it seems that through these effects it may bring about proarrhythmic effect in the cat.

**Keywords:** Sodium valproate, electrocardiogram, cat