

## التحكم الآلي بالنظم القلبي لمرضى اللانظميات القلبية\* (2) تجارب على أنسجة قلوب حيوانات التجربة

م. رشا أنور كامل\*\*

د. أمل الفطاني\*\*\*\*

د. زهير مرممر\*\*\*

### الملخص

يمكن ربط ضعف فعالية الأدوية المضادة للانظميات القلبية، والمقدمة بالطرائق الشائعة لتقديم الدواء، بالقيم غير الكافية من مستوى التركيز الدوائي في المناطق المتضررة من القلب. إذ يجب أن تكون قيم التركيز الدوائي المقدمة للمريض عالية، من أجل الوصول إلى الكمية الفعالة المطلوبة من التركيز الدوائي في المنطقة المستهدفة من القلب، وهذا بدوره يؤدي إلى الظهور الحتمي للتأثيرات الجانبية السلبية للدواء، في أنسجة القلب السليمة وفي أنسجة الجسم بشكل عام، مما يؤهب لظهور لانظميات مختلفة في أماكن أخرى من القلب، ويسبب حدوث تراكم الدواء ضمن خلايا الجسم. هدف البحث إلى إثبات أهمية استخدام تقنية التثريد الأيوني، من أجل التحكم في إيصال التركيز الدوائي المناسب والفعال إلى النسيج القلبي المريض، بشكل مباشر على سطح العضلة القلبية، وذلك من أجل الاستفادة المثلى من التأثيرات الإيجابية للدواء في النسيج القلبي المتضرر، والتخفيف من التأثيرات السلبية والجانبية له على مستوى النسيج القلبي السليم، وكذلك في باقي أنسجة الجسم. كما هدف البحث إلى إثبات أهمية استخدام أقل قيم تيارات تثريد أيوني ممكنة وكافية تجريبياً، قادرة على حث الجزيئات الدوائية على الانتشار في الأنسجة القلبية المستهدفة، ولا تعمل على إثارة الألياف العضلية القلبية أو الألياف العصبية التلقائية (الودية ونظيرة الودية) المعصبة للقلب، فضلاً عن استنتاج المنحنيات التجريبية التي تربط تغيرات محددات عملية التثريد الأيوني لجزيئات الدواء، مع تغيرات تركيز الدواء المنتشر داخل أنسجة قلبية مستأصلة من حيوانات التجربة.

\* أعد البحث في سياق رسالة الدكتوراه للمهندسة رشا أنور كامل بإشراف الدكتور زهير مرممر ومشاركة الدكتورة أمل الفطاني.

\*\* معيدة في قسم الهندسة الطبية، كلية الهندسة الميكانيكية والكهربائية، جامعة دمشق.

\*\*\* أستاذ مساعد في قسم الهندسة الطبية، كلية الهندسة الميكانيكية والكهربائية، جامعة دمشق.

\*\*\*\* أستاذة مساعدة في قسم علم الأدوية، كلية الصيدلة، جامعة الملك سعود، الرياض، المملكة العربية السعودية.

## 1 - مقدمة

ونظيرة الودية)، المتحكممة بسرعة تقلص القلب وقوته والمنتشرة والمتشابكة مع أنسجة العضلة القلبية بكثافة [12]، فتؤدي إلى استمرار إطلاق النواقل العصبية من نهاياتها بشكل عشوائي، ما دامت عملية الإثارة الكهربائية قائمة، وتسبب ومن ثمّ تغيّرات موضعية في نفوذية الأغشية الخلوية لأنسجة القلب، مما يؤثر سلباً في عمليات تقدم سير كمونات العمل في العقد التحريضية النظمية، والأنسجة العضلية القلبية. ويضاف إلى ذلك أن تركيب أجهزة الإثارة الكهربائية بأنواعها العديدة لا يُغني المريض من الخضوع للمعالجة الدوائية المستمرة، للحفاظ على حالة الاستقرار الدوائي (Steady State (SS) [11-13].

استخدمت تقنية التشريد الأيوني لجزيئات الدواء Iontophoresis Technique (IP) لتوصيل الدواء بشكل مباشر إلى المنطقة المستهدفة من على سطح الجسم، وتعتمد هذه التقنية في مبدأ عملها على تطبيق حقل كهربائي بين قطبين كهربائيين (إلكترونين)، أحدهما فعّال وحاوٍ على الدواء، والآخر مرجعي لإغلاق الدارة الكهربائية. تعمل هذه التقنية على إيصال الدواء بمستويات عالية من التركيز الدوائي إلى الأنسجة المتضررة خلال مدة زمنية قصيرة، فتختصر الوقت اللازم لمرور الدواء من الدم إلى النسيج المستهدف، إذا ما قورنت بالطرائق التقليدية للعلاج الدوائي [14]. أثبتت دراسة رائدة في هذا المجال [15]، وتلتها دراستان متممتان [16,17] نتائج إيجابية لاستخدام تقنية التشريد الأيوني، من أجل إرسال جزيئات الدواء المضاد للانظمة القلبية، بشكل مباشر على سطح العضلة القلبية وفوق المنطقة المتضررة من القلب بالتحديد، وأكدت هذه الدراسات فعّالية هذه التقنية وسرعتها بتوصيل الدواء بقيم تركيز

اللانظميات القلبية (CA) Cardiac Arrhythmia هي الاضطرابات الظاهرة في منطقة أو عدة مناطق من النظام التحريضي الكهربائي القلبي، وهي السبب الرئيس لاختلال عمل القلب ونتاجه الذي يؤثر بدوره في عمل الدوران الدموي القلبي والدوران الدموي العام في الجسم [1-3]، كما أكدت كثير من الدراسات والبحوث الصيدلانية التجريبية التي تناولت فعّالية الأدوية المضادة لللانظميات القلبية على اختلاف تصنيفاتها التأثيرات الإيجابية للأدوية في منع ظهور اللانظميات أو تطورها عند مرضى اللانظميات القلبية المزمنة [4-5]، إلا أنه وبشكل عام لم يُثبت تجريبياً إمكانية تطبيق أي صنف من أصناف أدوية اللانظميات القلبية، من دون حدوث التأثيرات الجانبية والسلبية في أنسجة القلب السليمة خصوصاً، وأنسجة الجسم عموماً [4-5]، إذ إنّ الوصول إلى مستويات كافية وفعّالة من التركيز الدوائي ضمن النسيج القلبي المريض، هو المسبب الأساس لتطور لانظميات قلبية أخرى، فضلاً عن التأثيرات السلبية الخطيرة على مستوى أنسجة الجسم، بسبب وصول قيمة التركيز الدوائي في بلازما الدم إلى مستويات عالية [4-7].

استخدمت أجهزة الإثارة الكهربائية المزروعة في علاج معظم أنواع اللانظميات القلبية الحديثة والمزمنة، ومثال عليها مزيلات الرجفان المزروعة Implantable Defibrillator (IDs) ونواظم الخطى المزروعة Implantable Pacemakers (IPs) [8-10]، وعلى الرغم من نجاحها في أداء عملها بإنظام القلب، إلا أن تأثيراتها السلبية الجانبية في مستوى أنسجة القلب، كانت قد جعلت من استخدامها حلاً غير مثالي [11]. إذُ تتسبب إلكترونيات الإثارة المرتبطة بأنسجة القلب بإثارات كهربائية موضعية قسرية لنهايات الألياف العصبية التلقائية (الودية

بسرعة ليصبح مميتاً، فضلاً عن أنه يسبب اضطرابات في الكبد ومشكلات في الوصل العصبي العضلي، وفرط نشاط أو كسل في الغدة الدرقية [4-7].

## 2 - الهدف من البحث

هَدَفَ البحث إلى الإثبات التجريبي لعدة نقاط علمية متعلقة بالضح الدوائي لجزيئات الأميودارون، باستخدام تقنية التشريد الأيوني على أنسجة قلوب حيوانات التجربة وهي كما يأتي:

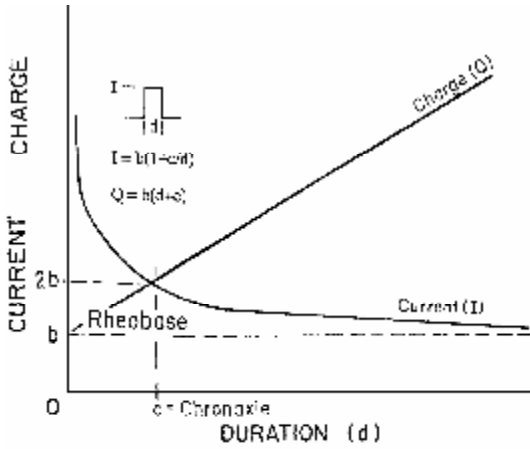
1 - تعيين قيم معاملات إجرائية الضخ الدوائي باستخدام تقنية التشريد الأيوني بشكل دقيق، وهذه المحددات هي: قيم تيار التشريد الأيوني (mA) - وزمن تطبيق التيار على الإلكترود الفعّال (min) - والجرعة الدوائية النهائية (mA.min) - وتركيز الدواء ضمن الإلكترود الفعّال (mg/ml). تُربطُ هذه القيم المحددة تجريبياً مباشرة بقيمة التركيز الدوائي المنتشر ضمن النسيج القلبي المستهدف ( $\mu\text{g drug/g tissue}$ )، وذلك برسم منحنيات تجريبية تربط المعاملات المذكورة بعضها ببعض، بالنسبة إلى نسيج البطين الأيمن والبطين الأيسر كل على حدة.

2 - مقارنة نتائج تطبيق الدواء بطريقة التشريد الأيوني بنتائج تطبيق الدواء ذاته على أنسجة قلوب حيوانات التجربة، ولكن بطريقة الانتشار بواسطة مدروج التركيز (Passive Diffusion (PD)، أي انتقال الجزيئات الدوائية من منطقة التركيز الأعلى (منطقة تلامس الإلكترود مع النسيج) إلى منطقة التركيز الأدنى (أي المنطقة الأبعد من الإلكترود) من دون استخدام تيار كهربائي، وذلك لإثبات أهمية استخدام التيار الكهربائي في تقنية التشريد الأيوني، في حث الجزيئات الدوائية على الانتشار في النسيج الهدف.

عالية إلى الأنسجة المستهدفة من القلب، والتخفيف بشكل كبير من تركيزها في الدوران الدموي العام [15-17]. أمّا على الصعيد العام فتستخدم العديد من الأصناف الدوائية لمعالجة اللانظميات القلبية، ويعدّ دواء الأميودارون amiodarone من أهمها وأكثرها استخداماً لمعالجة التسرعات اللانظمية [6,7]، وهو من الصنف III وله تأثيرات إيجابية متعددة عند وصوله إلى النسيج القلبي المستهدف بقيم كافية من التركيز الدوائي، إلا أنه شديد الانحلال في الدهن، ويتركز بعدة أنسجة مختلفة في الجسم ويتردد ببطء كبير منه، ومن ثمّ فإنّ التخلص من خواصه السلبية يأخذ مدة طويلة من أجل أن يُستقلب ويُطرح خارج الجسم. يوصف الأميودارون كدواء قموي لمعالجة التسرعات البطينية ولمقاومة الرجفان البطيني، كما أنه فعّال بتقويم النظم الجببي لمرضى الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية، ويفيد في معالجة التسرعات البطينية عند المرضى المصابين سابقاً بتوقف القلب [6-7]. يزيد الأميودارون من معدلات الوفاة عند استخدامه في الحالات المزمنة، ذلك لأنه يهيئ لظهور لانظميات جديدة في القلب التي قد تتطور لاحقاً لتصبح أكثر خطورة وأكثر تهديداً لحياة المريض، فهو يعمل على تثبيط تيارات الدخول والخروج للشوارد المسؤولة عن نشوء كمونات العمل النظمية والعضلية وتقدمها، وذلك من خلال تعطيل عمل القنوات الشاردية المرتبطة بها. يسبب الأميودارون العديد من التأثيرات السلبية عند استخدامه في الحالات المزمنة، كتوسع الأوعية الدموية وهبوط الضغط، ويخفّض من النتاج القلبي العام، ويخفّض قوة تقلص القلب وتلقائيته، ويسبب الشعور بالغثيان ويتراكم تدريجياً داخل أنسجة القلب والجسم، وأكثر النتائج السلبية خطورة نتيجة التراكم هي التليف الرئوي الذي يتطور

المحدد الرئيس المعبر عن استثنائية الأنسجة القابلة للاستثارة الذي يسمح بالاختيار الأفضل لدورية نبضات الإثارة الكهربائية هو محدد الكروناسي (Chronaxie (C)، وهو مساوٍ لدورية نبضة الإثارة لتيار مساوٍ لضعف قيمة الريوباز (b) Rheobase، أما الريوباز فهو محدد قيمة تيار العتبة لنبضة إثارة بدور لا نهائي<sup>[20]</sup>. تحدد القيمتان C و b شكل ومنحنى الشدة - الإثارة، فمن أجل تيار I تكون أي نقطة على منحنى S-D ناتجة من العلاقة (I = b(1+c/d) هي دورية النبضة.

يبين الشكل (1) منحنى الشدة - الإثارة بشكله العام، علماً أن كل نوع من الأنسجة القابلة للاستثارة تملك قيمة مختلفة من C و b وتملك الألياف العصبية قيم C و b أقل من القيم التي تملكها الألياف العصبية<sup>[20]</sup>.



الشكل (1) الشكل العام لمنحنى الشدة-الإثارة<sup>[20]</sup>

تجدر الإشارة هنا إلى أنه يمكن قياس كمية الإثارة الكهربائية بوحدة الفولت أو الملي أمبير، أما الوصف الأدق والأصح لقياس كمية الإثارة فيكون بقياس كثافة تيار الإثارة في وحدة المساحة Current Density Thresholds بوحدة [mA/cm<sup>2</sup>], ولكي تتحقق الإثارة الكهربائية المطلوبة يجب إثارة عدد معين من الخلايا القابلة للاستثارة ضمن النسيج المستهدف، ليتعرض نشوء كمون العمل ضمنها، وينتقل بشكل تلقائي في

3 - إثبات فعالية استخدام تيارات كهربائية منخفضة جداً في نقل الجزيئات الدوائية من الإلكترود الفعّال إلى النسيج المستهدف، بحيث تكون آمنة على الألياف العضلية القلبية والألياف العصبية التلقائية (الودية ونظيرة الودية) المنتشرة بكثافة ضمن أنسجة العضلة القلبية.

### 3 - الأسس العلمية للبحث

تطبق نواظم الخطى المزروعة تيارات إثارة كهربائية عن طريق إلكترودات إثارة خاصة، مرتبطة مع نسيج القلب، وتنتشر الإثارة الكهربائية في الألياف العضلية القلبية؛ مما يؤدي إلى حدوث التقلص العضلي القلبي، أما أجهزة مزيلات الرجفان المزروعة فتستخدم تيارات إثارة كهربائية أعلى بكثير من المستخدمة في أجهزة نواظم الخطى المزروعة، وذلك من أجل صدم العضلة القلبية كهربائياً، ووضعها بلحظة محددة تحت حالة الحران العام<sup>[18]</sup>، ليستلم النظم الجيبي عمله الأساسي بعد انتهاء الصدمة بمدة زمنية صغيرة. تثير التيارات الكهربائية المستخدمة في الأنظمة المذكورة نهايات الألياف العصبية التلقائية قسرياً، فتؤدي إلى إطلاق النواقل العصبية، التي تؤثر في نفوذية الأغشية الخلوية بأنسجة القلب وتثير الفوضى في تقدم سير كمونات العمل<sup>[12,19]</sup>.

تعتمد مختلف أنظمة الإثارة الكهربائية المزروعة في جسم الإنسان في عملها على منحنيات الشدة - الإثارة Strength-Duration Curves (S-D Curves) وهي منحنيات تربط دورية نبضة الإثارة الكهربائية (ms) مع قيمة التيار المسبب للإثارة، بوحدة الأمبير أو الملي فولت<sup>[20]</sup>، ويُعتمد على هذه المنحنيات في تعيين محددات نبضة الإثارة الكهربائية المستخدمة ضمن تلك الأنظمة، من أجل تحقيق الإثارة بشكل كافٍ وفعّال وبأقل طاقة كهربائية مستهلكة، وذلك على اعتبار أن هذه الأجهزة المزروعة ذات وحدات تغذية محدودة الطاقة<sup>[21,22]</sup>. إن

التجارب، من أجل تجنب أي احتمال لحدوث إثارة كهربائية أو صدمات غير مرغوب فيها.

#### 4 - الدراسات المرجعية المتعلقة بأنظمة الضخ الدوائي Drug Delivery Systems

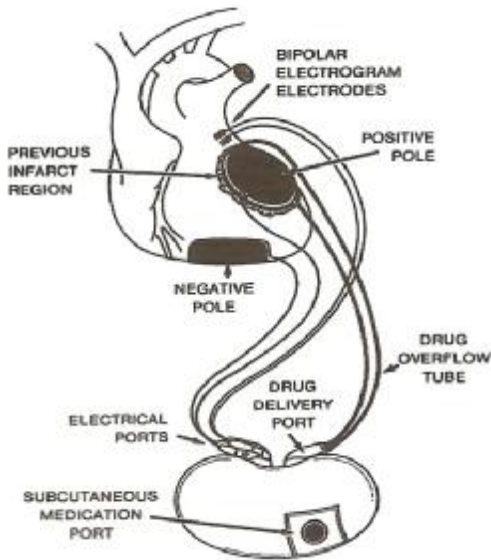
تعمل أنظمة التوصيل الدوائي الوريدي على إيصال الدواء إلى مدخل الوريد الدموي، عن طريق إيبرة وريديّة خاصة ليورّع منه عبر مجرى الدم إلى الأنسجة، وتعمل هذه الأجهزة على الضخ الثابت زمنياً للدواء، بحيث تحافظ على نسبة تركيز دوائي معينة وثابتة ضمن بلازما الدم [27]. يمكن تقسيم أنظمة التوصيل الدوائي إلى نوعين أساسيين، الأول هو الأنظمة الخارجية التي تعمل على تسليم الدواء بأوقات محددة أو مبرمجة للدم الوريدي عند المريض، وتستخدم في حالات العناية المركزة [27]. والنوع الثاني هو أنظمة التوصيل الدوائي المزروعة داخل الجسم التي تُقسم بدورها إلى نوعين هما: أنظمة ضخ دوائي ثابت زمنياً، وأنظمة ضخ دوائي متغير زمنياً تبعاً لحالات فيزيولوجية معينة، ويعتمد نظام عملها على التغذية العكسية من حساسات وإلكترونيات فيزيولوجية تعمل على تعديل الضخ الدوائي بحسب الحاجة [28,29].

تستخدم بعض أنظمة التوصيل الدوائي الخارجية الحديثة مبدأ التشريد الأيوني، لضخ جزيئات الدواء مباشرة على سطح الجسم، فوق المنطقة المستهدفة، وذلك من أجل توصيل الدواء عبر الجلد، وكأنها عملية حقن سائل دوائي من دون استخدام الإبرة. طبقت هذه الأنظمة على نطاق واسع في العلاج الفيزيائي والمعالجات الجلدية للحروق والالتهابات [14]. وقد أثبت تجريبياً أن فعالية تطبيق إجراءات الضخ الدوائي بتقنية التشريد الأيوني وانتشار الجزيئات الدوائية بشكل كاف، يعتمد اعتماداً أساسياً على الزمن المتاح للجزيئات الدوائية للانتقال من الإلكترود الفعّال إلى النسيج المستهدف، أكثر من اعتماده على قوة

الاتجاهات المفروضة ضمن النسيج المستثار، كما أثبتت الدراسات الفيزيولوجية والتطبيقية المتعلقة بالإثارة الكهربائية للقلب أن كثافة تيار بوحدة المساحة Current Density بقيمة  $2\text{mA}/\text{cm}^2$  هي قيمة كافية ومناسبة لإحداث الإثارة الكهربائية للألياف العضلية القلبية، وبأقل استهلاك للطاقة الكهربائية المخزنة ضمن الجهاز المزروع [18]، وأن أي قيمة أقل منها سوف تخفق بإحداث الإثارة الكهربائية، والقيم العليا منها ستسبب حتماً الإثارة الكهربائية، ولكن باستهلاك أكبر للطاقة الكهربائية المخزنة [21,22]. أمّا الدراسات التي تناولت أنظمة إثارة الأعصاب التلقائية للتحكم بالأعضاء المرتبطة بها، فقد أثبتت أن كثافة تيار  $1\text{mA}/\text{cm}^2$  هي قيم كافية لإثارة تفرعات الأعصاب التلقائية (الودية ونظيرة الودية) من دون التأثير في الألياف العضلية المحيطة بها [23-26]. تحدث ظاهرة فيزيولوجية تدعى بالصدمة الكبرى Macroshock عند مرور تيار كهربائي تسريبي في جسم الإنسان، من مصدر كهربائي خارجي بحدود الملي أمبير، وظاهرة أخرى مشابهة تدعى بالصدمة الصغرى Microshock عند مرور تيار كهربائي تسريبي في محيط العضلة القلبية من مصدر كهربائي مزروع بحدود الميكرو أمبير [31]. تختلف التأثيرات الجانبية لكل من هذين النوعين من الصدمات بحسب مساحة القطب الموصل للشحنات الكهربائية إلى الأنسجة القابلة للاستثارة، إذ من الممكن أن تتسبب بالوصول إلى حادثة الرجفان البطيني وتوقف العضلة القلبية، وقد حُددت أدنى قيمة كثافة تيار بوحدة المساحة يمكن أن تتسبب بهذه الصدمة الصغرى  $11.1\mu\text{A}/\text{mm}^2$  أي مايعادل  $1.11\text{mA}/\text{cm}^2$ ، وهي القيمة التي تهتمنا في هذا البحث من أجل تحديد قيم كثافات التيار الممكن استخدامها في

وطُبِّقَ الإلكترود الفَعَّال المرتبط بالنظام المستخدم تحديداً فوق المنطقة المحتشية (بؤرة نشوء التسرع البطيني اللانظمي) [15]، ووضع الإلكترود المرجعي فوق المنطقة المقابلة لجهة تطبيق الإلكترود الفَعَّال.

يبين الشكل (2) طريقة ارتباط الإلكترود الفَعَّال والمرجعي مع سطح عضلة القلب، وطريقة ارتباط نظام الضخ الدوائي المستخدم مع مزيل رجفان بطيني مزروع، عدل خصيصاً لتسجيل النشاط الكهربائي للقلب، كما وصلت به إلكترودات إثارة كهربائية لتحريض القلب على الدخول بحالة التسرع البطيني اللانظمي، من أجل دراسة تأثير انتشار الدواء في الأنسجة المستهدفة في الحد من تطور التسرع البطيني اللانظمي وتثبيته. استخدم دواء البروكايناميد بتركيز 100mg/mL و PH=5 بوزن جزئي للشاردة الدوائية 271.79، كررت تجربة ضخ الدواء باستخدام تقنية التشريد الأيوني على مجموعة من 16 كلباً، كما كررت تجربة الانتشار بمدروج التركيز على مجموعة من 5 كلاب، وتجربة الحقن الوريدية على مجموعة من 16 كلباً.



الشكل (2) نظام الضخ الدوائي [15]

التيار التشريدي، أي إن الزمن هو العامل المسيطر على نجاح انتشار الدواء وفعاليته ضمن الأنسجة المستهدفة، وذلك عند تثبيت الجرعة الدوائية المقدمة بوحدة الملي أمبير في الدقيقة mA.min [14].

أولى الدراسات التي طرحت فكرة استخدام تقنية التشريد الأيوني، لضخ الدواء المضاد للانظمية القلبية مباشرة على سطح القلب، هي الدراسة التي قام بها العالم Avitall [15]، وقد هدفت هذه الدراسة إلى إثبات النقاط الآتية تجريبياً:

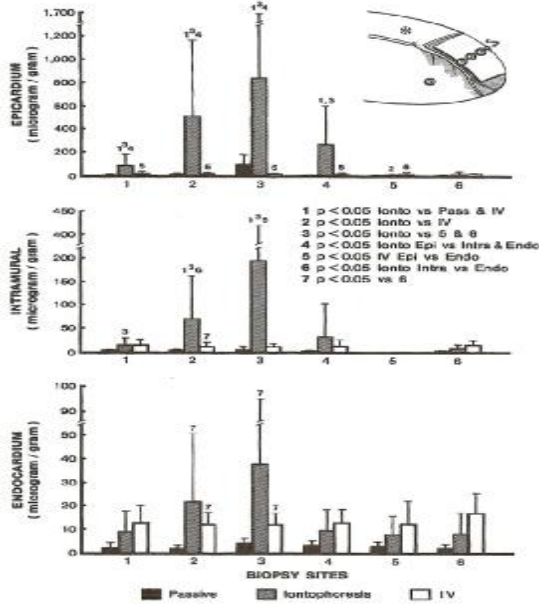
1- فعالية وسرعة انتشار الدواء المضاد للانظمية القلبية البروكايناميد (PA) procainamide، عند تطبيقه مباشرة على سطح القلب باستخدام تقنية التشريد الأيوني، ومقارنتها بفعالية انتشار الدواء ذاته وسرعته وبالتركيز ذاته، ولكن باستخدام طريقة الانتشار بمدروج التركيز، وطريقة الحقن الوريدية (IV) Intra venous.

2- إمكانية تثبيط التسرع البطيني اللانظمي Ventricular Tachy-Arrhythmia (VT) عند مجموعة حيوانات التجربة باستخدام تقنية التشريد الأيوني، وذلك عند إثارة قلوبها كهربائياً للحصول صناعياً على التسرع البطيني.

3- مقارنة سرعة وصول الدواء إلى مستويات عالية وكافية من التركيز في النسيج القلبي المريض، من دون الوصول إلى مستويات عالية التركيز في الأنسجة القلبية السليمة المحيطة بالمنطقة المحتشية، وبأقل نسب تركيز دوائي في الدوران الدموي العام.

طبقت التجارب على نماذج مجموعة كبيرة من حيوانات التجربة (Mongrel dogs 20-25 Kg)، التي سبق تعديلها مخبرياً لمحاكاة حالة الاحتشاء القلبي Cardiac Infarction، وذلك بإخاطة شريان دموي قلبي فرعي وقطع التروية الدموية عن منطقة محددة من القلب،

تريضه صناعياً، وأقترح النظام المستخدم ليكون أساساً تطبيقياً لمعالجة مرضى التسرعات البطينية.



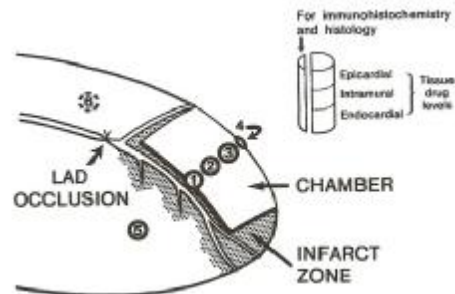
الشكل (4) نتائج المقارنة بين الطرائق الثلاث في الأنسجة

السطحية والوسطى والداخلية [15]

ومع أن هذه الدراسة الرائدة والأولى من نوعها التي طرحت فكرة تطبيق تقنية التبريد الأيوني لضخ الدواء على سطح العضلة القلبية مباشرة كانت قد حققت أهدافها التي طبقت من أجلها، إلا أن هناك بعض الثغرات الأساسية في تطبيق محددات عمل النظام التي لو عدلت بشكل مناسب لارتقى النظام إلى درجة لأصبح فيها نظام متكامل للتوصيل الدوائي، لمعالجة معظم أنواع اللانظميات القلبية باستخدام تقنية التبريد الأيوني، ويمكن تفصيل الثغرات كالاتي:

1- يعمل النظام على قرح تيار التبريد الأيوني بالتزامن فقط مع مدة الحَران القلبي Effective Refractory Period (ERP) تجنباً للإثارة الصناعية للقلب، إلا أنه عموماً من غير الصائب أن يعتمد نظام ضخ دوائي بأكمله على وجود مدة زمنية محددة وصغيرة جداً التي من الممكن أن

يبين الشكل (3) أماكن استحصال الخزعات من المنطقة المحتشية من القلب، وتقطيعها إلى ثلاثة مستويات طولية لتشمل المناطق السطحية والوسطى والداخلية من جدار العضلة القلبية، من أجل حساب قيم التركيز الدوائي المنشر ضمنها، كما يبين الشكل (4) نتائج فروق التركيز الدوائي في الأنسجة المستحصلة من الخزعات لكل من الطرائق الثلاث المدروسة.

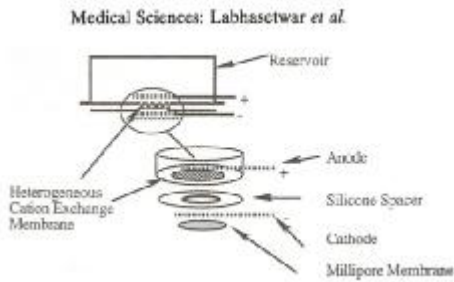


الشكل (3) المنطقة المحتشية وأماكن استحصال الخزعات [15]

أثبتت الدراسة أن تركيز البروكايناميد المطبق بطريقة التبريد الأيوني في أنسجة المنطقة المتأذية (تحت الإلكترود الفعّال) كان أكبر بشكل ملحوظ من تركيز البروكايناميد المطبق بتقنيته الانتشار بمدرج التركيز والحقن الوريدية - انظر الشكل (4)، كما أثبتت أن تركيز البروكايناميد المنتشر بواسطة التبريد الأيوني في المنطقة المتأذية، كان أكبر بكثير من تركيزه في المنطقة السليمة، كما أثبتت أن تركيز البروكايناميد في الدم الوريدي بعد 3 ساعات من الضخ كان قليلاً جداً، مما يدل على الارتباط المباشر للدواء مع المستقبلات النوعية في نسيج القلب، وتسربه ببطء شديد إلى الشرايين والأوردة المحيطة، وكملخص عام فقد أثبت النظام فعالية استخدام تقنية التبريد الأيوني لجزيئات البروكايناميد، وقدرتها على تثبيط التسرع البطيني اللانظمي عند

مبادلة متعددة البنى التي تضم بتركيبها الأساسية حبيبات الراتنج المدمجة ضمن مادة المطاط السيليكوني، على أن يحقق هذا الجهاز عند تصنيعه عدة خواص لابداً من توافرها لنجاح عملية التثريد الأيوني، وتحقيق الوثوقية عند الاستخدام طويل الزمن، مثل التحكم الدقيق بمعدل الضخ الدوائي، والتوافية الحيوية، ومقاومة كبيرة ضد الكسر، ونفوذية محددة ومعروفة لنوع الدواء المستخدم، وهو سهل الحركة في حال ربط مع القلب الحي [16].

يطبق هذا النوع من الإلكتروودات الخاصة تقنية التثريد الأيوني على الجزئيات الدوائية، لحثها على الانتقال من داخل الحاوية الدوائية إلى الغشاء الملاصق لنسيج القلب بشكل متحكم به، بحيث لا يسمح بتسريب الدواء من الحاوية إلى النسيج في حال عدم تفعيل دارة التيار التثريدي، كما يمر التيار الكهربائي التثريدي عند تفعيل داراته بين قطبين سالب وموجب ضمن الإلكتروود الملاصق للعضلة القلبية، من دون أن يمر التيار في أنسجة القلب الملصق به، من أجل التجنب الكامل لحدوث أي إثارة صناعية ممكنة للعضلة القلبية، يبين الشكل (5) ترتيب طبقات الإلكتروود المقترح [16].



الشكل (5) البنية الطباقية للإلكتروود المقترح [16]

تابعت دراسة تطبيقية اختبار فعالية الإلكتروود المذكور عند استخدامه مخبرياً على سطح عضلة القلب عند مجموعة من حيوانات التجربة [17]، واستخدمت دواء السوتالول عند تطبيق التجارب، وخُيَط الجهاز إلى قلوب مجموعة من الكلاب (6 Mongrel dogs 20-30 Kg) من

لا تظهر أساساً في المخطط الكهربائي للعضلة القلبية، مثل حالة الرجفان البطيني [3].

2- عدم اعتماد النظام على منحنيات الشدة الإثارة، عند تحديد معاملات عملية التثريد الأيوني لجزئيات الدواء، علماً أن العمل ضمن هذه المنحنيات يعدّ من أساسيات عمل أي نظام كهربائي يتعامل مع أي نسيج استتاري، وخصوصاً إذا كان القلب هو العضو المستهدف [18,20].

3- استخدم في النظام كثافة تيار تثريدي عالية نسبياً  $1\text{mA}/\text{cm}^2$  على الإلكتروود الفعّال بمساحة  $9\text{cm}^2$ ، أي إنَّ كثافة التيار الواصلة إلى النسيج القلبي كافية لتحرير الإثارة الكهربائية لنهايات الألياف العصبية التلقائية المنتشرة في نسيج العضلة القلبية؛ مما يعني تحفيز إطلاق النواقل العصبية منها، والتأثير سلباً في نفوذية الأغشية الخلوية القلبية، وتشوش عملية تقدم كمونات العمل ضمن الخلايا القلبية [23,26].

4- مدة تطبيق نبضة التيار التثريدي في النظام ضمن الدراسة كانت قصيرة جداً، وهي  $80\text{ms}$  بكل نبضة قلبية مسجلة [15]، علماً أن الدراسات المتعلقة بتحديد فعالية تقنية التثريد الأيوني كانت قد أكدت أن الزمن الطويل (الذي يُحسب بالدقائق) هو العامل الأهم بنجاح تقنية التثريد الأيوني الذي يسمح بالانتشار الفعّال والكافي للجزئيات الدوائية في الأنسجة المستهدفة [14].

تناولت دراستان متممتان لدراسة العالم Avital عملية تصميم نظري، وتطوير تطبيقي للإلكتروود الفعّال المستخدم في النظام المذكور سابقاً [16-17]، إذ وُضِعَ نموذج تصميمي نظري لنوع من الإلكتروودات المبنية من عدة طبقات من مواد مختلفة تعتمد بنيتها على أغشية خاصة، تتكامل مع بعضها ضمن جهاز واحد قابل للزرع، وسميت هذه التركيبة Heterogeneous Cation-exchange Membranes (HCMs) أو ما يعني أغشية



القلبية المرتبطة مع الإلكترود الفعّال، وسوف يجري تدارك النواقص السابقة ضمن البحث المطروح في هذه الورقة العلمية.

#### 5 - الدراسة التجريبية على أنسجة قلوب حيوانات التجارب (In Vitro)

سيُلقى الضوء في هذه المقالة العلمية - التي تعدّ جزءاً فرعياً من موضوع البحث العام - على التجارب الخاصة بإثبات فعالية تقنية التثريد الأيوني في توصيل الجزيئات الدوائية إلى الأنسجة القلبية، بقيم تيارات تثريدية صغيرة ومحسوبة التي تطبق قيم كثافات تيار بوحدة المساحة، على الإلكترود التثريدي الفعّال، أصغر بعشرات المرات من قيم كثافات التيار الحدية التي تعمل على إثارة الألياف العصبية التلقائية بنوعها، وهي من ثمّ حكماً أصغر بكثير من قيم كثافات التيار المسببة لإثارة الألياف العضلية القلبية، وسوف تُقارن نتائج التجارب المطبقة بتقنية التثريد الأيوني بنتائج التجارب المناظرة لها باستخدام تقنية الانتشار بمدرج التركيز.

#### 5-1- اختيار قيمة التيار التثريدي المستخدم في التجارب

يعدّ اختيار قيمة التيار التثريدي المطبق على الإلكترود الفعّال، ضمن التجارب المطبقة على أنسجة قلوب حيوانات التجربة، من أولى الخطوات وأهمها لإعداد خطة العمل التجريبي، فبالعودة إلى الشكل (1) يمكن ملاحظة أنه من الممكن اختيار قيمة تيار تثريدي بوحدة الملي أمبير، وبدورية محددة بوحدة الملي ثانية، وبشكل اختياري لشكل موجة التيار للعمل بها ضمن التجارب المفترضة في البحث، إلا أنّها طبقت التجارب فعلياً باستخدام جهاز التثريد الأيوني نوع CHATTANOOGA Ionto-Dual channel Iontophoresis System وهو مولد تيار مستمر بمجال اختيار القيمة من

أجل تقييم فعالية ضخ الدواء بأوقات ومدد محددة، ودراسة تأثيرها في قيمة مدة الحران البطيني Ventricular Effective Refractory Period (VERP) ، وقياس قيم تركيز الدواء في الدم الوريدي والمحيطي.

أكدت هذه الدراسة عدة نقاط مهمة، أهمها التحقق من فعالية استخدام تقنية التثريد الأيوني لجزيئات الدواء، وتسهيل مرورها من الحاوية في الجهاز المستخدم إلى سطح العضلة القلبية، وانتشارها ضمن أنسجة العضلة القلبية وخروجها للدم الوريدي القلبي. كما أكدت التوافق الحيوي لمادة السيليكون المطاطية التي صنّعت منها غشاء الإلكترود الفعّال، إذ لم تُسجل حالة التلّيف أو التكيّس حوله حتى بعد مرور أربعة أسابيع، في حين سُجّلت هذه الظاهرة حول الجهاز المزروع ككل، وحول الإلكترودات التي تقيس قيمة مدة الحران البطيني التي صنّعت من مادة مختلفة، كما أثبتت قدرة هذا الإلكترود على التحكم الدقيق بمعدل ضخ الدواء، لتجنب تسرب السائل الدوائي من الحاوية إلى سطح العضلة القلبية، عند عدم مرور التيار التثريدي [17].

على الرغم من نجاح هاتين الدراستين في تحقيق أهدافهما، إلا أن تقنية التثريد الأيوني المعتمد عليها أساساً ضمن الإلكترود الفعّال كانت قد انحصرت فقط ضمن طبقاته المكونة له، ومن ثمّ فقد اعتمدت عملية انتقال الجزيئات الدوائية، من سطح الإلكترود الحاوي على أيونات الدواء إلى داخل الأنسجة القلبية الملامسة له، على مبدأ الانتشار بمدرج التركيز التي أثبتت دراسة العالم Avitall فعّاليتها المتوسطة إذا ما قورنت بفعالية تقنية التثريد الأيوني، كما أن تلك الدراسات السابقة المذكورة لم تدرس أثر تغيير محددات عملية التثريد الأيوني في تغيير تركيز الدواء المنتشر ضمن الأنسجة

## 5-2- الجانب العملي لإجراء التجارب

تطبق عادة الدراسات التجريبية في الحقول الفيزيولوجية والطبية والدوائية على حيوانات التجربة الصغيرة أولاً، ومن ثم تُطبَّق على حيوانات التجربة الأكبر فالأكبر، وصولاً إلى تجربتها بشكل فعلي على الإنسان، وعليه فقد طبقت التجارب المخبرية في هذا البحث على أنسجة مستأصلة من قلوب حيوانات التجربة (أرانب نوع Albino عددها 6 بوزن 6-7 Kg)، حيث أُجريَ التخدير العميق لحيوانات التجربة كلها من المجموعة الكلية بواسطة غاز ثاني أكسيد الكربون، واستأصل القلب مباشرة بعد تعقيم سطح جسم الحيوان بالكحول، واستأصلت أيضاً عضلة ستارة البطن لتستخدم كقاعدة لاستناد الإلكترود المرجعي وإغلاق الدارة الكهربائية المتولدة من جهاز التشريد الأيوني.

طبقت التجارب على نسيج البطين الأيسر Left Ventricular (LV) ونسيج البطين الأيمن Right Ventricular (RV) كل على حدة، كما طبقت التجارب على مستويين: الأول باستخدام تقنية التشريد الأيوني، والثاني باستخدام تقنية الانتشار بمدرج التركيز؛ وذلك بهدف مقارنة النتائج النهائية، وإثبات أهمية استخدام التيارات الكهربائية لحث الجزيئات الدوائية على الانتشار ضمن الأنسجة القلبية المرتبطة مع الإلكترود الفعّال. أمّا الدواء المستخدم في التجارب فهو مادة الأميودارون بتركيز 50mg/mL، ويجري تشريده لأيونات كهربائية بإضافة محلول كلور الصوديوم  $Na^+=150\text{ mmol/l}$ ، وهو التركيز المعياري المستخدم للسائل الملحي الذي يعطى للمرضى في أثناء العمليات الجراحية وبعدها، كما استخدم سائل مائي للحقن Water For Injection (WFI) لتكملة حجم السائل الدوائي في الحاوية الدوائية المدمجة ضمن الإلكترود الفعّال؛ وذلك عند تغيير قيم التركيز الدوائي.

0.2 mA إلى 80 mA، لتوافره تجارياً وكلفته المنخفضة نسبياً، إذا ما قورن بأجهزة مولدات التيار التي توفر مجالات كبيرة لاختيار شكل وقيم ودورية نبضة التيار الكهربائي، وعليه فإن التيار التشريدي المطبق في التجارب يعادل نبضة كهربائية بوحدة الملي أمبير، وتقع تحت قيمة الريبواز بدورية نبضة لا نهائية أي ما يقابل تياراً مستمراً. تُحسب الجرعة النهائية عادة عند استخدام تقنية التشريد الأيوني للمعالجة الدوائية من على سطح الجسم بوحدة [mA.min]<sup>[14,15]</sup>، وتحسب من المعادلة الآتية:

$Dose = Current\ Amplitude * Exposure\ Time$  وترتبط هذه المعادلة بين قيمة التيار المطبق على الإلكترود الفعّال بوحدة [mA]، وزمن التعريض للتيار بوحدة [min]. يُستخدم مع الجهاز إلكترودي تشريد سطحي، أحدهما الفعّال والمجهز بنسيج خاص لاحتواء الدواء بمساحة قدرها  $6.7\text{cm}^2$  وبسعة 15ml، والآخر مرجعي ويُستخدم لإغلاق الدارة الكهربائية بمساحة  $16\text{cm}^2$ ، ويُستخدم هذا الجهاز بشكل شائع للتطبيق العلاجي لتوصيل الدواء من على سطح الجلد. يبيّن الشكل (6) الجهاز المستخدم في التجارب مع شكل الإلكترود الفعّال.



الشكل (6) جهاز التشريد الأيوني نوع CHATTANOOGA والإلكترود الفعّال

كما طبقت تجربتان منفصلتان باستخدام تقنية الانتشار بمدرج التركيز على نسيج البطين الأيسر والأيمن كل على حدة، وطُبِّقَ حجم سائل الدواء بقيمة 0.75 ml وسائل ملحي بقيمة 0.75 ml، وذلك باستخدام الإلكترود التشريدي ذاته من أجل الحفاظ على المواصفات الأولية ذاتها من حجم الحاوية الدوائية والمساحة الفعلية للإلكترود، ولكن -بالتأكيد- من دون استخدام تيار تشريدي. سُحِبَت عينة من النسيج تحت الإلكترود كل 2 دقيقة على مدى 20 دقيقة، ونتج من كل تجربة منفصلة 10 عينات، أي بمجموع عام 100 عينة، وجُهزت كل عينة منها لحساب التركيز الدوائي المنتشر ضمنها تبعاً للزمن بتطبيق الطرائق المتبعة عادة لاستخلاص التركيز الدوائي المنتشر ضمن النسيج Tissue Distribution Method<sup>[30]</sup>.

### 5-3- الإجراءات العملية لاستخلاص التركيز الدوائي المنتشر في النسيج

بعد تطبيق كل تجربة تبدأ مباشرة بإجراءات متتالية لتحضير عينات النسيج لمرحلة التخليل، إذ غسّلت كل عينة نسيج بعد استئصالها من النسيج المحيط بها بالسائل الملحي لإزالة السائل الدوائي المتبقي العالق على محيطها، ومن ثم جففت تماماً من السوائل المحيطة بها، ووضعت كل منها بعبوة زجاجية خاصة مغلقة لمنعها من الجفاف. يضاف 2mL من السائل الملحي فوق كل عينة

لتحضيرها لعملية الطحن بجهاز طحن صغير خاص (Homogenizer) مدة ثلاث دقائق للتأكد من الطحن التام للعينة ضمن السائل الملحي. سجلت بدقة  $10^{-3}$  من الغرام أوزان العبوة الفارغة ووزن السائل المضاف ووزن عينة النسيج. يُسحب 0.2 غرام من المزيج المطحون لكل عينة ويسجل وزنها بدقة وتوضع بأنابيب صغيرة خاصة، وتُضاف إليها مادة الأسيتونترايل (ACN) acetone

طبقت التجارب المختلفة بتغيير محددات قيمة التيار التشريدي الكهربائي بين قيمتين 0.5-1 mA على مساحة إلكترود  $6.7 \text{ cm}^2$ ، أي ما يعادل كثافة تيار بوحدة المساحة بمجال  $[0.15-0.075 \text{ mA/cm}^2]$  وهي قيم كثافة تيار بوحدة المساحة أصغر من 6.5 إلى 13 مرة من قيم كثافات التيار المستخدمة في التجارب المطبقة بدراسة العالم Avitall التي أثبتت فعالية استخدام تقنية التشريد الأيوني بتوصيل الدواء إلى سطح العضلة القلبية مباشرة<sup>[15]</sup>، كما يجدر التنويه إلى أنه من الممكن تطبيق قيم أصغر من التيارات التشريدية أو تيارات كهربائية نبضية أو موجية في تجارب هذا البحث، إلا أنه جرى التقيد بحدود القيم الدنيا للتيارات المستمرة التي يعمل عليها الجهاز المستخدم في تطبيق التجارب. ومن أجل دقة العمل التجريبي والنتائج استخدم إلكترود فعال جديد لكل تجربة على حدة، وغيّر حجم سائل الأميودارون ضمن الإلكترود الفعّال بين قيمتين 0.4 mL و 0.75 mL وأكمل الحجم المتبقي من السائل الدوائي الكلي بإضافة السائل المائي WFI للوصول إلى الحجم النهائي من سعة الحاوية الدوائي ضمن الإلكترود الفعّال. يمكن تقسيم التجارب باستخدام تقنية التشريد الأيوني على أنسجة البطين الأيمن والأيسر كل على حدة، كما هو مبين في الجدول (1).

الجدول (1) التجارب المطبقة على أنسجة قلوب حيوانات التجربة

رقم التجربة	التيار التشريدي المستخدم	حجم الدواء في الإلكترود الفعّال	الجرعة الدوائية النهائية	نوع النسيج القلبي
1	0.5 mA	0.75 ml	10 mA.min	RV
2	1 mA	0.75 ml	20 mA.min	RV
3	0.5 mA	0.4 ml	10 mA.min	RV
4	1 mA	0.4 ml	20 mA.min	RV
5	0.5 mA	0.75 ml	10 mA.min	LV
6	1 mA	0.75 ml	20 mA.min	LV
7	0.5 mA	0.4 ml	10 mA.min	LV
8	1 mA	0.4 ml	20 mA.min	LV

الأميودارون معروف ومحدد التركيز بأربع قيم مختلفة، وهي 500, 1000, 2000, 5000 ng/mL وإضافة مادة الرانيتيدين إلى عينات نسيج نظيف؛ وذلك ثلاث مرات على مدى أسابيع متباعدة، أي ما يعادل 72 عينة مرجعية، وذلك لتحديد المنحنى المعياري Standard Curve الذي ستحسب بواسطته قيم تركيز الدواء بكل عينة من العينات المدروسة الناتجة من التجارب المطبقة<sup>[30]</sup>

#### 5-4- مرحلة تحليل العينات

حُلَّت العينات باستخدام جهاز AQUITY Ultra Performance Liquid Chromatography (Hss (100\*21 mm)1.8µm الذي يتكوّن من 3 وحدات إلكترو-ميكانيكية مترابطة العمل فيما بينها، ومقادة من برمجيات خاصة على الحاسب المرافق للجهاز للتحكم بمختلف أجزائه، وهذه الوحدات هي وحدة التحكم بالسوائل Binary Solvent Manager الذي يتحكم بتزامن عمليات ضخ السوائل التي يعمل عليها الجهاز، ووحدة التحكم بالعينات Sample Manager الذي يسحب العينات للعمود المخصص لتحليلها، ووحدة القياس (الكاشف) TQ Detector وتستخدم عموداً خاصاً يعمل على تفسير المواد إلى مكوناتها الأساسية. يبيّن الشكل (7) مخططاً مبسطاً لعمل جهاز التحليل، ويوضح مرحلة مزج السوائل الخاصة وهي 0.2% acetonitrile مع 0.2% Ammonium Formate مع السائل النهائي للعينة المدروسة، ومرورهم بالعمود الخاص ودخولهم إلى الكاشف الذي يرتبط مع الحاسب، وإظهار النبضات الخاصة بالمواد المحللة.

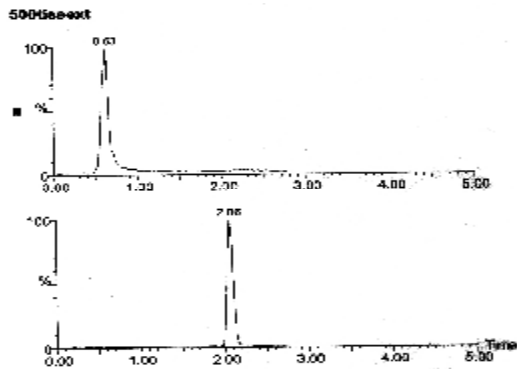
بقيمة 750 µl وتعمل هذه المادة على ترسيب البروتينات من النسيج المطحون، وبعدها يُضاف 10µl من مادة الرانيتيدين ranitidine التي تعدّ في بحثنا هنا المادة المرجعية (IS) Internal Standard بتركيز 1µg/mL، وتُخلط المواد المضافة إلى عينة السائل المطحون مع بعضها بسرعة عالية مدة دقيقة بجهاز الخلط بالسرعة العالية Vortex، ومن ثم تُرصّ هذه الأنابيب بجهاز المنقلة مدة 15 دقيقة على سرعة 20.000 دورة في الدقيقة، لتُفصل البروتينات والأنسجة عن السائل الحاوي على الدواء، ويُنقل السائل المفصول عن النسيج إلى أنابيب خاصة زجاجية لِيُجفّفَ تحت ضغط غاز النيتروجين مدة ساعة، إذ يساعد النيتروجين على تسريع عملية التبخير ويمنع تعرض الدواء لدرجات الحرارة العالية. أمّا المرحلة الأخيرة التي تسبق التحضير النهائي لدخول العينات المدروسة إلى جهاز التحليل فهي إعادة تركيز Reconstitution بوضع 100 µl من مادة كيميائية خاصة بجهاز التحليل Mobile Phase بتركيز 50:50 of 0.2% formic acid in H2O:ACN، تساعد على فصل دوائي الأميودارون والرانيتيدين على العمود الخاص بجهاز التحليل. كما تساعد مادة الرانيتيدين على تحسين المعايرة عند عملية التحليل من بداية مرحلة ترسيب البروتينات من النسيج المطحون، إلى مرحلة دخول العينة النهائية إلى جهاز التحليل من أجل نقادى أية أخطاء في الحسابات.

حُضرت 6 عينات نظيفة من النسيج القلبي Blank Tissue أي لا تحتوي على أي أثر لدواء الأميودارون أو الرانيتيدين، وذلك من أجل تحديد تداخل النسيج بوقت التحليل، وبعدها منحنى التحليل الخاص بهذه العينات النظيفة بالمنحنى المرجعي أو Base Line، حضرت 24 عينة نسيج موسومة Spiked Tissue وذلك بإضافة دواء

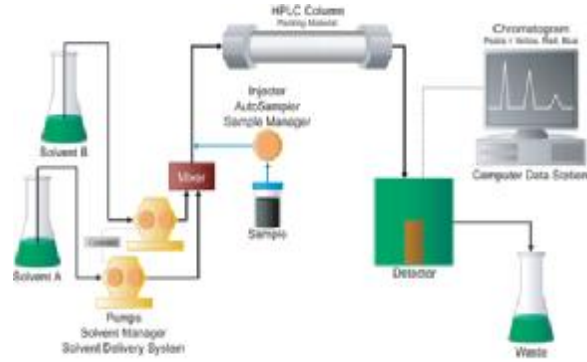
Time: 2.80 min, 13- Solvent Name A: Acetonitrile, 0.2% FA, Solvent Name B: 10 mM Ammonium Formate 0.2% FA, 1% ACN, 14- Weak Wash Volume: 1000 uL, 15- Strong Wash Volume: 2000 uL, 16- Target Column Tem: 40.0 C, 17- Target Sample Tem: 10.0 C

### 6 - نتائج الدراسة التجريبية

استُخدم برنامج Microsoft Excel 2007 لتكوين ملفات مستقلة لكل تجربة على حدة، وسُجّلت فيها أوزان عينات النسيج المستحصلة من تطبيق التجارب، وبحسب الوزن الكلي للسائل المطحون وكمية السائل المطحونة المسحوبة للأنايب الخاصة، ومن ثم تضاف قيم التركيز الدوائي المحسوبة من جهاز التحليل، لتحسب بعدها قيمة التركيز الدوائي في كل غرام من العينة المدروسة بوحدة  $[\mu\text{g drug/g tissue}]$  وترسم بواسطة البرنامج ذاته المنحنيات التي تربط تركيز الدواء المنتشر بعينات النسيج تبعاً للزمن. يبين الشكل (9) منحنى التحليل المعياري لدواء الأميودارون ومادة الرانيتيدين لنسيج موسوم، ويتضح فيه وقت الظهور ضمن العمود لمادة الرانيتيدين بقيمة 0.63min، ووقت ظهور دواء الأميودارون ضمن العمود بقيمة 2.06min؛ وذلك بالنسبة إلى تركيز 500ng/mL للأميودارون والرانيتيدين بتركيز 1.1μg/mL. تظهر في هذا الشكل النبضات Peaks التابعة للمادتين بنافذتين مستقلتين، النافذة العلوية لمادة الرانيتيدين، والنافذة السفلية لمادة الأميودارون.

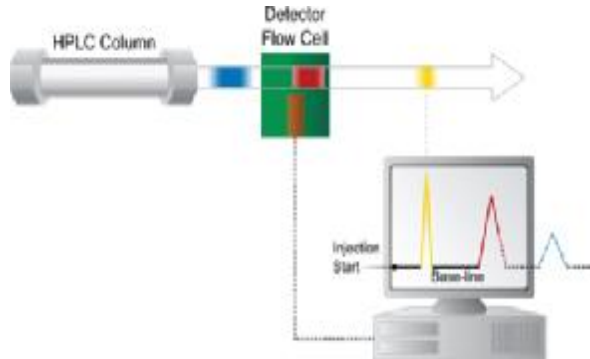


الشكل (9) منحنى التحليل المعياري، وتعتبر 500tiss sext عن تركيز 500 ng أميودارون في النسيج بعد الاستخلاص



الشكل (7) مخطط مبسط لعمل جهاز التحليل

يبين الشكل (8) مخططاً مبسطاً لعملية تتالي ظهور النبضات الخاصة بالمواد المدروسة، بحسب زمن كشفها ضمن العمود، فالمادة التي تُكشف أولاً ضمن عمود التحليل تعطي النبضة الأولى على منحنى التحليل تليها المادة الثانية، وبالنسبة إلى مادتي الأميودارون والرانيتيدين في العينات المدروسة في التجارب فإن زمن ظهور (Retention time) الرانيتيدين هو 0.60 min، أمّا زمن ظهور الأميودارون فهو 2.06 min.



الشكل (8) مخطط مبسط عن تتالي ظهور النبضات بحسب زمن

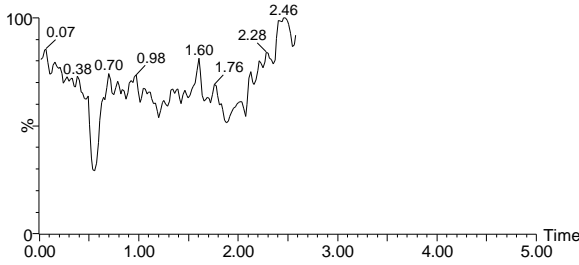
### كشفها ضمن عمود التحليل

أمّا بيئة العمل ضمن الجهاز التي اعتمد عليها لقياس تركيز الدواء في العينات المدروسة فهي كالآتي:

- 1- Capillary 3.5 (KV), Cone (V) 60.00-61.29, 2- Extractor (V) 3.5, 3- RF (V) 0.20, 4- Source Tem (C°) 120, 5- Desolvation 6- Tem (C°) 500, 7- Cone Gas Flow (L/Hr) 400, 8- Collision Gas Flow (mL/Min) 0.20, 9- MSMS Mode 10- Collision Energy 35.00, 11- Waters Acquity SDS, 12- Run

يبين الشكل (11) منحنى التحليل لعينات نسيج قلبي نظيف خالٍ من أي دواء، ويُلاحظ من الشكل أنه لا يوجد أي أثر للمادتين الخاصتين في التجارب، وتحديدًا عند أزمان الظهور لمادتي الأميودارون والرانيتيدين، وأمّا النبضات الصغيرة الظاهرة في الشكل فهي عبارة عن انعكاس لوجود بعض المواد الموجودة طبيعياً من البيئة المحيطة نتيجة تحضير العينات، كررت التجارب ذاتها على العينات النظيفة 6 مرات لتوسيط القيم المرجعية، أمّا الأرقام الموجودة فوق النبضات الصغيرة فهي أزمان ظهور هذه المواد ضمن عمود التحليل.

blank tissue-1



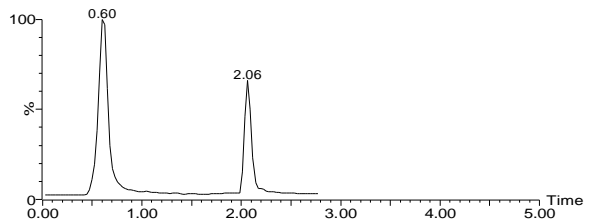
الشكل (11) منحنى التحليل لنسيج نظيف

تعدّ مرحلة الإعداد لاستنتاج منحنيات تحليل عينات النسيج النظيفة، ضرورة و لازمة بعملية التحليل النهائي للعينات المدروسة، لأنها تشكل القيم المرجعية الصفرية التي يُبنى عليها المنحنى المعياري الذي سيُشرح في الفقرات القادمة من المقال.

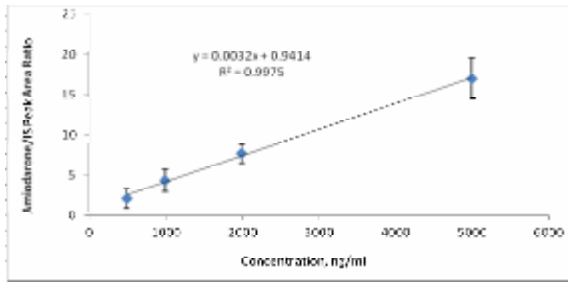
رُسم منحنى تحليل لكل عينة من العينات المدروسة على حدة، وحسب التركيز الدوائي لكل منها، ويبين الشكل (12) مثلاً عن منحنى التحليل لعينة نسيج قلبي من تجربة تطبيق تقنية التشريد الأيوني لدواء الأميودارون على نسيج البطين الأيمن، باستخدام تيار تشريدي بقيمة 1mA وقيمة 0.4 mL من دواء الأميودارون؛ وذلك بعد مرور 6 دقائق على تطبيق التقنية المدروسة على النسيج، أي ما يقابل العينة الثالثة من تلك التجربة.

يمثل محور X أشكال منحنى التحليل عن زمن ظهور المادة ضمن عمود التحليل بجهاز التحليل، أمّا محور Y فهو نسبة مئوية تبلغ قيمتها العظمى 100% عند أكبر ارتفاع لنبضة المادة الظاهرة في عمود التحليل. والأرقام الموجودة فوق النبضات هي زمن ظهور النبضة في عمود التحليل بوحدة الدقائق. يعدّ الوقت الذي يستغرقه ظهور كل من الأميودارون والرانيتيدين ضمن عمود التحليل صغيراً جداً، وذلك إذا ما قورن بأوقات الظهور التي تحتاج إليها المادتان ذاتهما، ولكن باستخدام أجهزة أقل دقة وتطوراً من الجهاز المستخدم لقياس قيم التركيز الدوائي ضمن البحث. يبين الشكل (10) منحنى التحليل للمادتين المدروستين مع بعضهما في النافذة ذاتها من أجل المقارنة بينهما نسبياً، ويمكن الملاحظة من هذا الشكل أن ارتفاع نبضة نسيج موسوم بتركيز 500 ng/mL من مادة الأميودارون تعادل على منحنى التحليل 70% من ارتفاع نبضة 1 µg/mL من مادة الرانيتيدين للنسيج ذاته، ويكرر المنحنى ذاته للتركيز ذاته على 6 عينات موسومة وتتخذ القيمة الوسطية لها، وتكرر القياسات ذاتها لتوسيط المنحنيات لعينات أنسجة موسومة أيضاً بالتركيز 500, 1000, 2000, 5000 ng/ml لمادة الأميودارون ومادة الرانيتيدين بتركيز 1µg/mL، كما يجدر التنويه إلى أن مادة الرانيتيدين تبقى ثابتة التركيز والكمية عند إضافتها إلى العينات المدروسة كلّها، لأنها المادة المرجعية التي تُحسب على أساسها قيم تركيز الأميودارون في العينات المدروسة.

500tissex



الشكل (10) منحنى التحليل للمادتين المدروستين في نافذة واحدة

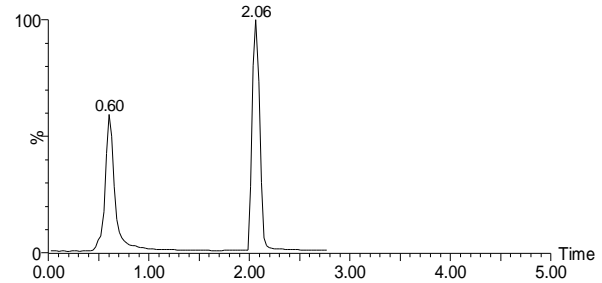


الشكل (13) المنحنى المعياري للأمبودارون

نلاحظ من الشكل (13) أن المنحنى المعياري المرسوم هو خط مستقيم يصل بين قيم التركيز الدوائي للأنسجة الموسومة بقيم تركيز معروفة تماماً (500, 1000, 2000, 5000 ng/ml) من مادة الأمبودارون. إن كل عينة من العينات المدروسة والمجهولة التركيز ستعطي عند التحليل في الجهاز نبضتين على منحنى التحليل، واحدة لمادة الأمبودارون وواحدة لمادة الرانيتيدين، ويقوم النظام البرمجي ضمن جهاز التحليل بحساب المساحتين المحصورتين تحت النبضتين، وتحسب نسبة المساحتين إلى بعضهما، وتسجل هذه النسبة كقيمة معينة على محور Y للمنحنى المعياري، وتُعطى مقابله قيمة معينة من تركيز الأمبودارون على محور X للمنحنى المعياري، وهكذا يمكن حساب تركيز الدواء المجهول ضمن كل عينة نسيج مدروسة بالاعتماد على حساب نسبة مساحتي النبضتين والمنحنى المعياري.

فيما يأتي بعض النماذج عن المنحنيات المستنتجة من تطبيق التجارب على الأنسجة القلبية لحيوانات التجربة، ويعبر محور X لهذه المنحنيات عن الزمن بالدقائق، ويجدر التنويه إلى أنه ثبت زمن تطبيق تقنية التثريد الأيوني في التجارب كلها على 20 دقيقة، من أجل توحيد عملية المقارنة بين المنحنيات عند تغيير قيمة التيار

Rv\_1mA\_0,4\_3

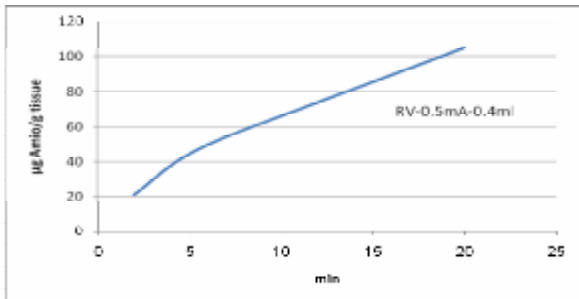


الشكل (12) منحنى التحليل لإحدى عينات النسيج المدروسة بتطبيق تقنية التثريد الأيوني

يمكن الملاحظة من الشكل (12) أن ارتفاع نبضة دواء الأمبودارون أعلى من ارتفاع نبضة مادة الرانيتيدين بما يعادل تقريباً 40%، وبالعودة إلى المنحنى المعياري المحسوب يمكن حساب قيمة التركيز الدوائي في العينة المدروسة، باستخدام البرمجيات الملحقة بجهاز التحليل، ومن ثم تُنقل القيمة المحسوبة على ملف Excel الخاص بالتجربة، من أجل حساب التركيز الدوائي المنتشر بكل غرام من النسيج المدروس. يبين الشكل (13) المنحنى المعياري للأمبودارون الذي نعتمد عليه في حساب التركيز المجهول لدواء الأمبودارون ضمن كل عينة من عينات التجارب، وتعبّر المعادلتان ضمن الإطار في الشكل عن علاقة محور تركيز الأمبودارون بوحدة ng/mL مع محور Amiodarone/IS Peak Area Ratio، أو ما يسمى محور نسبة مساحة نبضة الأمبودارون إلى مساحة نبضة الرانيتيدين، أما قيمة  $R^2$  فهي تمثل علاقة محور X بمحور Y وهي قيمة واحدة، وكلما اقتربت من قيمة 1 كانت نموذجية.

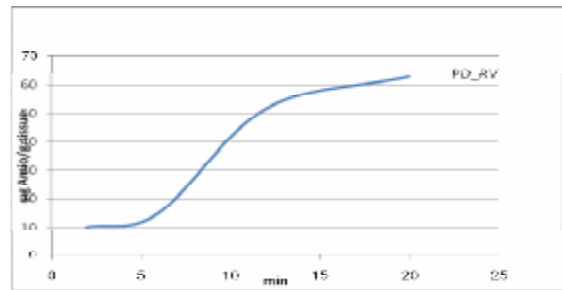
للجلد إلى الطبقات الأعمق منها [4,5]، وقد أثبتت الدراسة الأولى في هذا المجال الفعالية المتوسطة لتقنية الانتشار بمدرج التركيز بتقديم الدواء، إذا ما قورنت بتطبيق الدواء ذاته وبالتركيز ذاته ولكن باستخدام تقنية التبريد الأيوني [15]، أما في هذا البحث فقد دُرست نتائج تطبيق الدواء باستخدام تقنية الانتشار بمدرج التركيز، من أجل مقارنتها بنتائج تطبيق الدواء باستخدام تقنية التبريد الأيوني، من أجل تأكيد أهمية تطبيق تيارات تبريدية لتحفيز الجزيئات الدوائية على الانتشار بتركيز أعلى ضمن الأنسجة المستهدفة.

يبين الشكل (15) منحنى التركيز الدوائي المنتشر في نسيج البطين الأيمن ولكن باستخدام تقنية التبريد الأيوني؛ وذلك عند تطبيق تيار تبريدي بقيمة 0.5 mA على الإلكترود الفعّال، أي بكثافة تيار بقيمة 0.075 mA/cm<sup>2</sup> وبتكريز دوائي في الإلكترود الفعّال 0.4mL للأميودارون، إذ يمكن ملاحظة الانتشار التدريجي لجزيئات الدواء ضمن النسيج المدروس مع تزايد الزمن، ووصول قيمة التركيز الدوائي في النسيج بعد 20 دقيقة إلى أكثر من 100 µg Amio/ g tissue، أي إن كثافة تيار بقيمة صغيرة جداً كانت كافية لتحفيز الجزيئات الدوائية على الانتشار ضمن نسيج البطين الأيمن، بتركيز مضاعف تقريباً عن التركيز الذي قدمته تقنية الانتشار بمدرج التركيز.



الشكل (15) منحنى التركيز الدوائي لتجربة التبريد الأيوني على نسيج البطين الأيمن بالمتغيرات 0.5mA-0.4 mL Amio

التبريدي المطبق، وتغيير تركيز الدواء في الإلكترود الفعّال وتغيير نوع النسيج القلبي، وتغيير تقنية تطبيق الدواء بين الانتشار بمدرج التركيز والتبريد الأيوني. أما محور Y لهذه المنحنيات فهو محور تركيز دواء الأميودارون المنتشر بكل غرام من النسيج بوحدة [µg Amio/g tissue]. يبيّن الشكل (14) منحنى التركيز الدوائي المنتشر في نسيج البطين الأيمن عند تطبيق تقنية الانتشار بمدرج التركيز (من دون استخدام تيار تبريدي)، إذ يمكن ملاحظة تزايد تركيز الدواء المنتشر في النسيج مع تزايد زمن تعريض النسيج للدواء، مما يعني الانتقال التدريجي للجزيئات الدوائية من سطح الإلكترود إلى الأنسجة السطحية الملاصقة له، ومن ثمّ الانتشار التدريجي للجزيئات الدوائية في طبقات الأنسجة الأعمق، كما يمكن ملاحظة وصول قيمة التركيز الدوائي المنتشر في النسيج بعد 20 دقيقة إلى 62 µg Amio/g tissue، وذلك عند تركيز دوائي للأميودارون في الإلكترود بقيمة 0.75 mL.

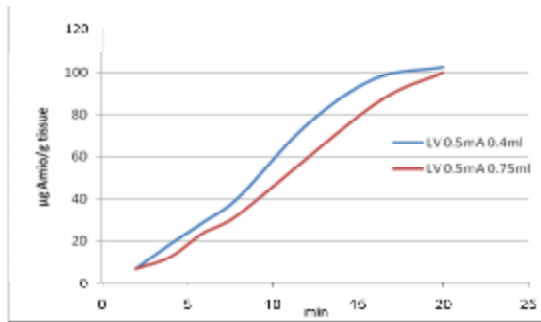


الشكل (14) منحنى التركيز الدوائي لتجربة الانتشار بمدرج

التركيز على نسيج البطين الأيمن بتركيز للأميودارون 0.75mL تعمل معظم أدوية المعالجة السطحية مثل المراهم العلاجية والكريمات واللصقات الدوائية على مبدأ الانتشار بمدرج التركيز، أي بتقنية الانتشار بمدرج التركيز، وعندها تنتقل الجزيئات الدوائية من المرهم العلاجي أو اللصقة الدوائية إلى الطبقات السطحية الملاصقة للدواء، ومن ثم تنتقل من الطبقات السطحية



التركيز الدوائي المنتشر بعينات نسيج البطين الأيسر باستخدام تقنية التثريد الأيوني؛ وذلك عند تثبيت قيمة التيار التثريدي المطبق على الإلكترود الفعّال بقيمة 0.5 mA ، ولكن عند تغيير التركيز الدوائي ضمن الإلكترود الفعّال بين قيمة دنيا وعليا 0.4 mL و 0.75 mL من مادة الأميودارون، ويمكن ملاحظة أن المنحنىين يتماشيان بالمستوى ذاته تقريباً، أي إنّ اختلاف التركيز الدوائي ضمن مجالات محدودة في الإلكترود الفعّال لا يؤثر تأثيراً كبيراً ومباشراً في قيم تركيز الدواء المنتشر ضمن النسيج المدروس، في حال تثبيت باقي المحددات مثل قيمة التيار التثريدي وزمن التعرض للدواء.

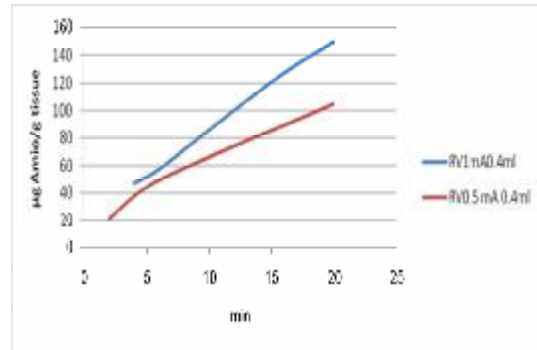


الشكل (17) منحنيا التركيز الدوائي لتجربتين بتقنية التثريد الأيوني على نسيج البطين الأيسر بتثبيت التيار 0.5mA وتغيير تركيز الدواء بين 0.4mL و 0.75mL

#### 8- المناقشة والخلاصة

لم تتناول البحوث العلمية المنشورة سابقاً دراسة أثر تغيير محددات عملية التثريد الأيوني، في تغيير قيم تركيز الدواء المنتشر ضمن الأنسجة البيولوجية المعزولة، وإنما اقتصر على بعض الدراسات التجريبية التي تناولت تطبيق هذه التقنية مباشرة على سطح الجسم، والتي أثبتت فيها أهمية تطبيق تيارات تثريدي منخفضة مع أزمان تطبيق طويلة، من أجل الوصول إلى قيم مناسبة وفعّالة من التركيز الدوائي في المناطق العميقة

يبين الشكل (16) مقارنة بين منحنىي التركيز الدوائي على نسيج البطين الأيمن عند تثبيت التركيز الدوائي في القيمة الأدنى 0.4 mL للأمبودارون في الإلكترود الفعّال، وبتغيير قيمة التيار التثريدي المطبق على الإلكترود الفعّال بين 0.5 mA و 1 mA.



الشكل (16) منحنى التركيز الدوائي لتجربتين بتقنية التثريد الأيوني على نسيج البطين الأيمن، بتثبيت التركيز الدوائي على 0.4 mL وتغيير التيار التثريدي بين 0.5mA و 1mA

يمكن الملاحظة من الشكل (16) أن التيار التثريدي الأعلى (أي بكثافة تيار بقيمة 0.15 mA/cm<sup>2</sup>) المطبق على الإلكترود الفعّال، قد عمل على حث الجزيئات الدوائية على الانتشار ضمن النسيج المستهدف، بقيم تركيز دوائي أعلى من التركيز الدوائي المنتشر عند تطبيق التيار التثريدي الأدنى، فبعد 20 دقيقة من تطبيق التيار الأدنى وصلت أعلى قيمة للتركيز الدوائي إلى ما يقارب 105 µg Amio/g tissue، أمّا بعد 20 دقيقة من تطبيق التيار الأعلى فقد وصلت أعلى قيمة للتركيز الدوائي إلى ما يقارب 150 µg Amio/g tissue ، أي إنّ قيمة التيار التثريدي أو قوته هو العامل المسيطر على تزايد كثافة الانتشار الدوائي ضمن الأنسجة باستخدام تقنية التثريد الأيوني ، وذلك عند تثبيت باقي المحددات مثل تركيز الدواء ضمن الإلكترود وزمن التعرض للدواء. يبين الشكل (17) مقارنة ثانية بين منحنىي

منحنيات تجريبية تربط بين تركيز الدواء المنتشر في النسيج مع مرور الزمن على بدء عملية التثريد الأيوني، وذلك عند تغيير باقي المحددات، مثل تركيز الدواء في الإلكترود الفعّال وقيمة التيار التثريدي المطبق، (3) سيطرة محدد قيمة التيار التثريدي على نتائج عملية التثريد الأيوني، إذ إن ارتفاع قيمته يؤدي إلى ارتفاع قيمة التركيز الدوائي المنتشر في النسيج المستهدف نتيجة لاحت جزئيات دوائية أكثر للانتقال من الإلكترود الفعّال نحو النسيج، وأما محدد قيمة التركيز الدوائي في الإلكترود الفعّال فلم يكن له تأثير مباشر في تغيير تركيز الدواء المنتشر في الأنسجة (وذلك ضمن قيم التركيز الدوائي في الإلكترود الفعّال).

لا بدّ من الإشارة إلى أنه وعلى الرغم من أن البحث الحالي قد درس تيارات تشريدية أيونية أصغر من التي درّست في البحوث العلمية المشار إليها سابقاً، وطُبقت على أنسجة قلوب حيوانات التجربة، إلا أنه ما تزال هناك ضرورة عند إجراء التجارب لتطبيق هذه التقنية على قلب الإنسان مباشرة، هو تخفيض قيمة كثافة التيار بوحدة المساحة، المطبقة على سطح إلكترود التثريد المتوضع على سطح القلب، إلى قيمة أقل أيضاً من قيم كثافات التيارات المستخدمة ضمن التجارب المطبقة في هذا البحث، من أجل تجنب أي احتمال ممكن لحدوث عمليات إثارة كهربائية للألياف العضلية والعصبية المنتشرة في نسيج القلب، والتجنب الأكيد لأي احتمال ممكن لحدوث الصدمات الصغرى التي من الممكن أن تتسبب بحدوث أي أذى على مستوى الأنسجة القلبية، أو التأثير السلبي في العمل النظمي للقلب ونتاجه، ومن ثم دراسة أثر هذه المستويات الصغيرة جداً من قيم كثافات التيارات التثريدية في فعالية تقنية التثريد الأيوني، في تحفيز جزئيات الدواء على الانتشار في الأنسجة القلبية المستهدفة.

من سطح الجسم<sup>[14]</sup>. أمّا الدراسات التي تناولت تطبيق تقنية التثريد الأيوني مباشرة على سطح العضلة القلبية فهي قليلة جداً<sup>[15-17]</sup>، وانحصرت بشكل أساسي في دراسة العالم Avital، حيث طُبقت التجارب باستخدام قيم ثابتة من المحددات (مثل زمن تطبيق التيار التثريدي على الإلكترود الفعّال، وقيمة التيار التثريدي المستخدم في الجهاز، وتركيز دوائي ثابت ضمن الإلكترود الفعّال، ونوع النسيج القلبي)، وكررت التجارب باستخدام المحددات ذاتها على مجموعة كبيرة من حيوانات التجربة، من أجل اعتماد النتائج النهائية إحصائياً<sup>[15]</sup>. أمّا في هذا البحث المطروح فقد درّس أثر تغيير محددات عملية التثريد الأيوني في تغيير تركيز الدواء المنتشر في الأنسجة القلبية المستهدفة، (حيث يجري تغيير قيمة التيار التثريدي المستخدم، وتغيير زمن التطبيق، وتغيير تركيز الدواء في الإلكترود الفعّال، وتغيير نوع النسيج القلبي) ورُسمت منحنيات تجريبية تصل هذه المتغيرات مع بعضها بعضاً، وعليه فإنه لا يمكن المقارنة المباشرة بين نتائج البحث المطروح ونتائج البحوث المشابهة السابقة، ولكن يمكن تأكيد أن نتائج البحث التي نوقشت في الفقرات السابقة كانت قد أكدت بطريقة تجريبية عدة نقاط، وهي:

- 1) أهمية تقنية التثريد الأيوني وفعاليتها وقدرتها على تحفيز الجزئيات الدوائية على الانتشار ضمن الأنسجة القلبية المرتبطة مع الإلكترود الفعّال، وتوصيلها بقيم عالية من التركيز الدوائي ضمن الأنسجة المستهدفة، على الرغم من استخدام قيم تيارات كهربائية منخفضة، ومن ثمّ قيم كثافة تيار بوحدة المساحة منخفضة، وأقل بعشرات المرات من قيم كثافات التيار الحدية الكافية لإثارة الألياف العضلية أو العصبية التلقائية المتداخلة مع أنسجة القلب، أو المتسببة بإحداث الصدمات الصغرى، (2) إمكانية ربط محددات عملية التثريد الأيوني مع بعضها بعضاً، وذلك برسم

الفعّال محسوبة بدقة بحيث تكون قيمها منخفضة وغير كافية للتسبب بعمليات إثارة موضعية، لأي نوع من ألياف التعصيب التلقائي أو العضلي ضمن عضلة القلب، التمهيدي لتطبيق المزيد من الدراسات العلمية التجريبية المتممة لفكرة البحث الأساسية من أجل تطبيقها على حيوانات التجربة الأكبر، ومن ثم تجربتها بشكل فعلي عند مرضى اللانظميات القلبية المزمنة؛ وذلك باستخدام تقنية توصيل الدواء المطروحة ضمن نظام توصيل دوائي متكامل ومزروع داخل الصدر، مثل نواظم الخطى ومزيلات الرجفان المزروعة، ومرتبطة مع القلب مباشرة عن طريق إلكترونيات سطحية، بحيث يثبت الإلكتروود الفعّال الحاوي على الدواء فوق النسيج القلبي المتضرر، والإلكتروود المرجعي في المنطقة المقابلة منه لإغلاق الدارة الكهربائية، بحيث يمكن توصيل الدواء مباشرة إلى الأنسجة القلبية المتضررة بقيم عالية من التركيز الدوائي، وبقيم منخفضة من التركيز الدوائي في الأنسجة القلبية السليمة المحيطة والدوران الدموي العام.

كما لا بدّ من التنويه إلى أن التجارب المطبقة في هذا البحث، تعدّ تمهيداً لتطبيق تجارب عملية متممة ولاحقة، باستخدام تقنية التثريد الأيوني، لضخ دواء الأمبودارون مباشرة على أنسجة قلوب حيوانات التجربة الحية والمخدرة، باستخدام قيم كثافات تيارات تثريد أيوني بوحدة المساحة منخفضة جداً، بحيث تكون كافية لحث الجزئيات الدوائية على الانتشار في النسيج القلبي، وغير كافية لإثارة الأنسجة القلبية أو التسبب بحادثة الصدمة الصغرى؛ وذلك بسبب الافتراض المنطقي بأن تفاعل النسيج القلبي الحي مع تغيّر محددات هذه التقنية، وكثافة انتشار الدواء ضمن النسيج القلبي والدم الدوراني العام، سيكونان مختلفين بدرجة ما عن تفاعل النسيج القلبي المستأصل مع تغيّر قيم هذه المحددات. كما ستطبق في التجارب القادمة العديد من القياسات عند اختلاف تركيز الدواء في الإلكتروود الفعّال وتغيير قيمة التيار التثريدي، مثل قياس تركيز الدواء في الدم الدوراني العام، بعد مرور مدد زمنية متعددة ومتساوية من عملية إرسال الدواء على سطح عضلة القلب، وقياس تركيز الدواء في النسيج القلبي المرتبط مع الإلكتروود الفعّال، والنسيج القلبي البعيد عن الإلكتروود، ومقارنة طريقة تقديم الدواء باستخدام تقنية التثريد الأيوني بالطريقة الشائعة لتقديم الدواء عبر الوريد الدموي، وذلك من أجل إثبات ما يأتي: (1) أهمية استخدام تقنية التثريد الأيوني وفعاليتها في توصيل قيم كافية من التركيز الدوائي ضمن الأنسجة القلبية المستهدفة، وبأقل قيم من التركيز الدوائي ضمن الأنسجة القلبية المحيطة وفي الدوران الدموي العام؛ مما يعني التخفيف من الآثار السلبية للدواء، والاستفادة المثلى من إيجابياته في الأنسجة القلبية المريضة، (2) أهمية استخدام كثافات تيار بوحدة المساحة ضمن الإلكتروود

## 9- مسرد المصطلحات

باللغة العربية	باللغة الإنكليزية
اللانظميات القلبية	Cardiac Arrhythmia
مزيلات الرجفان المزروعة	Implantable Defibrillator
نواظم الخطى المزروعة	Implantable Pacemakers
حالة الاستقرار الدوائي	Steady State
تقنية التشريد الأيوني	Iontophoresis Technique
دواء الأميودارون	Amiodarone
الانتشار بمدروج التركيز	Drug Diffusion (PD)
منحنيات الشدة-الإثارة	Strength-Duration Curves (S-D)
الكروناكسي	Chronaxie
الريوباز	Rheobase
كثافة التيار بوحددة المساحة	Current Density
الصدمة الكبرى	Macroshock
الصدمة الصغرى	Microshock
أنظمة الضخ الدوائي	Drug Delivery Systems
دواء البروكائناميد	Procainamide
الحقن الوريدية	Intra Venous
التسرع البطيني اللانظمي	Ventricular Techy-Arrhythmia (VT)
الاحتشاء القلبي	Cardiac Infarction
مدة الحران القلبي	Effective Refractory Period
أغشية مبادلة متعددة البنى	Heterogeneous Cation-Exchange Membranes (MCMs)
مدة الحران البطيني	Ventricular Effective Refractory Period
البطين الأيسر	Left Ventricular
البطين الأيمن	Right Ventricular
سائل مائي للحقن	Water for Injection
قياس التركيز الدوائي ضمن الأنسجة	Tissue Distribution Method
جهاز طحن	Homogenizer
مادة الأسيتوناترايل	Acetonitrile
مادة الرانيتيدين	Ranitidine
المادة المرجعية	Internal Standard
جهاز الخلط بالسرعة العالية	Vortex Device
إعادة التركيز	Reconstitution
عينات نسيج نظيفة	Blank Tissue
عينات نسيج موسومة	Spiked Tissue
المنحنى المرجعي	Standard Curve
وحدة التحكم بالسوائل	Binary Solvent Manager
وحدة التحكم بالعينات	Sample Manager
وقت الظهور	Retention Time

- Implanted with Rate Responsive Pacemaker", Department of Technology and Health Institute, Roma, Italy.
11. Sherrid MV. and Daubert PJ., 2008, "Risks and Challenges of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Young Adults", progress in Cardiovascular Diseases, department of Medicine, Colombia University, NY, USA.
  12. Benditt DG, Iskos D. and Sakaguchi S., "Autonomic Nervous System and Cardiac Arrhythmias", Chapter 3, from Saksena S and Camm AJ, 2004, "Electrophysiological Disorders of the Heart", ELSEVIER CHURCHILL LIVINGSTONE, Philadelphia, Pennsylvania, USA, ISBN 0-443-06570-5.
  13. Krauthamer V., 2007, "The pharmacology of electrical stimulation in the heart: Where devices meet drugs", office of science and Engineering Labs, Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD 20993, USA.
  14. Anderson CR., Morris L., Boeh SD., Panus PC. and Sembrowich WL., 2003, "Effects of Iontophoresis Current Magnitude and Duration on Dexamethasone Deposition and Localized Drug Retention", Birch Point Medical Inc, The Institutional Review Board at East Tennessee State University, USA.
  15. Avitall B., Hare J., Zander G., Bockoff C., Tchou P., Jazayeri M. and Akhtar M., 1992, "Iontophoretic transmyocardial drug delivery. A novel approach to antiarrhythmic drug therapy", Circulation, American Heart Association, Dallas, TX, USA.
  16. Schwendeman SP., Labhasetwar V. and Levy RJ, 1995, "Model Features of a Cardiac Iontophoretic Drug Delivery Implant", Department of Pediatrics and Communicable Diseases, and the College of Pharmacy, The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109-0576.
  17. Labhasetwar V, Underwood T, Schwendeman S.P and Levy R.J, 1995, "Iontophoresis for modulation of cardiac drug delivery in dogs", Division of Pediatric Cardiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109-0576.
  18. Mehra R., "Fundamentals of Cardiac Stimulation", Chapter 8, from Saksena S and Camm AJ, 2004, "Electrophysiological Disorders of the Heart", ELSEVIER
- المراجع :**
- 1- الرفاعي م، مخلوف ط، مخلوف ف د، الدالاتي . س، 2004، "المرجع في الفيزيولوجيا الطبية"، الطبعة الثانية، ترجمة عن كتاب Guyton&Hall.
  - 2- القباني س، جوخدار م، بشور ط، قهواتي ع، 1993، "أمراض القلب والأوعية وجراحتها"، دار طلاس، دمشق.
  3. Saksena S. and Camm AJ., 2004, "Electrophysiological Disorders of the Heart", ELSEVIER CHURCHILL LIVINGSTONE, Philadelphia, Pennsylvania, USA, ISBN 0-443-06570-5.
  4. Walker R. and Edwards C., 2005, "Clinical Pharmacy and Therapeutics", Third Edition, International Student Edition ISBN 0443 071373, Loanhead, Scotland.
  5. Brunton LL. and Lazo JS., 2005, "The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS", eleventh edition, McGraw-Hill Companies, USA, ISBN 0-07-142280-3.
  6. Kodama I., Kamiya K and Toyama J., 1997, "Cellular electropharmacology of Amiodarone, Cardiovascular Research, Departments of Circulation and Humoral Regulation, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-01, Japan.
  7. Siddoway LA., 2003, "Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring", Clinical Pharmacology, York Hospital, York, Pennsylvania, USA.
  8. Barbaro V., Bartolini P., Calcagnini G., Censi F., Biancalana G., Ricciate R., Pignalberi C. and Santini M., 2001, "Neurovegetative Tests to Evaluate Rate Responsive Pacemakers", Biomedical Engineering lab, Istituto Superiore de Sanita, Roma, Italy.
  9. Bocker D. and Block M., 1995, "Benefits of Treatment with Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients with Stable Ventricular Tachycardiac Without Cardiac Arrest", Department of cardiothoracic surgery, Munster, Germany.
  10. Censi F., Calcagnini G., Alessandro M., Malavasi M., Quaglione R., Critelli G., Bartolini P. and Barbaro V., 2004, "Heart Rate and Blood Pressure Variability in Patients

- Spectrum Twente, Enschede, The Netherlands, Twente Institute for Neuromodulation, Medisch Spectrum Twente, Enschede, The Netherlands
27. Rithalia SVS. and Tinker J., 1984, "Volumetric Infusion Pumps", Intensive Therapy Unit, The Middlesex Hospital, London WIN 8AA UK.
  28. Kashinsky WM., Rozboril LW., Robinson SR. and Smotherman WP., 1990, "An Inexpensive Rotary Infusion Pump for Delivering Microliter Volumes of Fluids to Animal Subjects", Center for Developmental Psychobiology, Department of Psychology State University of New York at Binghamton, NY 13901.
  29. Roorda WE., 2001, "Refillable Implantable Drug Delivery pump", Palo Alto, CA, US Patent No.: US 6,283,949 B1.
  30. Al Jaser MH., Radwan MA and Zaghoul IY, 2006, "Pharmacokinetics And Tissue Distribution of Anitimony After Multiple Intramuscular Administration in The Hamester", Department of Zoology, Collage of science, department of Clinical Pharmacy, College of pharmacy, King Saud University, Science & Medical Studies Department for Women Students, Riyadh, KSA, Saudi Pharmaceutical Journal Vol. 14, No. 1.
  31. Webster JG and Clark JW, 2010, "Medical Instrumentation: Application and Design; 14-Electrical Safety", Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
  - CHURCHILL LIVINGSTONE, Philadelphia, Pennsylvania, USA, ISBN 0-443-06570-5.
  19. Teh SH., 1994, "Anatomy of Action Potential In The Heart", Texas Heart institute Journal Vol 21 No 1.
  20. Geddes LA., 2004, "Accuracy Limitations of Chronaxie Values", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, VOL. 51, NO. Jan, 2004.
  21. Gold MR. and Shorofsky SR., 1997, "Strength-Duration Relationship for Human Transvenous Defibrillation", Departement of Medicine, Division of Cardiology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore.
  22. Scally M., Heston KJ., Rudnick, Florin T. Deger AG., and Greenberg RM, 2007, "Strength Duration Curve for Epicardial Left Ventricular Stimulation", Temple University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania and Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania.
  23. Shibata N. and Inada S., 2001, "Pacemaker Shift in the Rabbit Sinoatrial Node in Response to Vagal Nerve Stimulation" , school of biomedical Sciences, University of Leeds, Leeds, UK.
  24. Zhao QY., Huang CX., Liang JJ., Chen H., Yang B., Jiang H. and Li GS., 2007, " Effect of vagal stimulation and differential densities of M2 receptor and I<sub>k,Ach</sub> in cannie atria", Department of Cardiology, Renmin Hospital, Wuhan University School of Medicine, Wuhan, PR China, Elsevier Ireland, doi: 10.1016/j.ijcard.2007.
  25. Kroll MW., 2003, "Implantable Dual Site Cardiac Stimulation Device Having Independent Automatic Capture Capability", Pacesetter, Inc., Sylmar, Patent No.: US 6,549,808 B1.
  26. Ardesch JJ., Sikken JR., Veltink PH., H.E. Van der Aa, Hageman G. and Buschman HPJ., 2010, "Vagus nerve stimulation for epilepsy activates the vocal folds maximally at therapeutic levels", Department of Neurology, Medish Spectrum Twente, Haaksbergerstraat 55, 7513 Enschede, The Netherlands, Biomedical Signals and Systems Group, Department of Electrical Engineering, University of Twente, The Netherlands, Department of Neurosurgery, Medisch