

Effect consumption of treatment two antibiotic (Trimethoprim and Sulfamethoxazole) on heart rate and QT wave length in Holstein cows

Amin Shahbazi Mohammad¹, Ghobadi Navab^{2*}

1. Undergraduate Faculty Doctor of Veterinary Medicine, Jihad, Agriculture organization, Hamedan, Iran

2. Instructor, Department of Animal Science, Agriculture Faculty, Payam Noor University, Tehran, Iran

(Received: Jan. 9, 2018 - Accepted: Dec. 29, 2018)

تأثیر مصرف دو داروی آنتی‌بیوتیکی (تریمتوپریم - سولفامتوکسازول) بر میزان ضربان قلب و طول موج QT در گاوهای نژاد هلشتاین

محمد امین شهبازی^۱، نواب قبادی^{۲*}

۱. دکتری حرفه‌ای دامپزشکی، سازمان جهاد کشاورزی، همدان، ایران

۲. مربی، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه پیام نور، تهران،

ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۱۹ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱۰/۸)

Abstract

Trimethoprim (Tr) in combination with Sulfa methoxazole (SMZ) has a wide spectrum of activity against gram positive and negative bacteria. However these drugs are usually used, numerous side effects of these drugs are reported, which consist of skin problems, blood problems, digestive, renal and cardiovascular disease. It seems these drugs exert their side effects via potassium channel blocking and also QT interval prolongation. The aim of the current study is to study the effects of contemporaneous injection Tr and SMZ on electrocardiographic criteria in Holstein cows. To this end, 10 clinically healthy Holstein cows (5 non pregnant female and 5 male, 5 years old, about 450 ± 25 kg) were randomly selected; then all of them were issued on electrocardiographic changes in two stages: before and after the intramuscular injection (in the neck) of Tr and SMZ (1ml of each per 10 kg body weight, twice a day for 5 successive days). and in the end cows were transferred in a calm and non-stressed place in order to take electrocardiography. A significant difference was detected in QT interval prolongation and heart rate by the drug administration Trimethoprim and Sulfa methoxazole ($P < 0.01$).

Keywords: Antibiotics, electrocardiographic criteria, Holstein cows, QT interval, Sulfamethoxazole, Trimethoprim.

چکیده

تریمتوپریم به همراه سولفامتوکسازول طیف اثر گسترده‌ای بر فعالیت باکتری‌های گرم مثبت و منفی دارد. با وجود اثرات مثبت این داروها در درمان بیماری‌های دامی عوارض جوانی متعددی نیز برای این داروها گزارش شده است که عبارتند از: عوارض پوستی، مشکلات خونی، گوارشی، کلیوی و بیماری‌های قلبی و عروقی. به نظر می‌رسد اثرات قلبی این دارو با بلوک کانال‌های پتاسیمی و طولانی کردن فاصله QT همراه باشد. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی اثرات مصرف هم زمان تریمتوپریم - سولفامتوکسازول بر تغییرات الکتروکاردیوگرافی گاوهای نژاد هلشتاین است. در این مطالعه از ۱۰ راس گاو هلشتاین سالم (۵ راس گاو نر و ۵ راس گاو ماده غیرآبستن و خشک با میانگین سنی ۵ سال و وزن حدوداً 450 ± 25 کیلوگرم) به‌طور تصادفی استفاده گردید و از همه نمونه‌ها نوار قلب در دو زمان قبل و بعد از تجویز دارو اخذ گردید، سپس دارو با دوز ۱ میلی‌لیتر به‌ازای ۱۰ کیلوگرم وزن در دو بار در روز و به‌مدت ۵ روز متوالی به‌صورت عضلانی در ناحیه گردن تزریق و در پایان به‌منظور اخذ نوار قلب گاوها به محیطی آرام و به دور از استرس انتقال یافتند. یافته‌های این مطالعه تغییرات معنی‌داری در طول موج QT و ضربان قلب به‌دنبال تجویز این ترکیب (تریمتوپریم - سولفامتوکسازول) در گاو نشان داد ($P < 0.01$).

واژه‌های کلیدی: آنتی‌بیوتیک، سولفامتوکسازول، گاو هلشتاین، نوار قلبی، QT طولانی.

مقدمه

امروزه برای درمان بیماری‌های مختلف از داروها و ترکیبات شیمیایی مختلف استفاده می‌شود. داروی اینترتریم که به دسته آنتی‌بیوتیک‌ها تعلق دارد از ترکیب دو داروی تریمتوپریم و سولفامتوکسازول به نسبت ۱ به ۵ تشکیل شده است که در درمان عفونت‌های باکتریایی به کار می‌رود (Cassa & Delbono, 1992). این آنتی‌بیوتیک یک داروی باکتریواستاتیک و باکتریوسید وسیع الطیف است که بر روی باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت و در درمان عفونت‌های مجاری ادراری، گوارشی، تنفسی و ... به کار می‌رود (Cassa & Delbono, 1992). همچنین با توجه به اثرات این آنتی‌بیوتیک می‌تواند منجر به افزایش طول موج QT و ریپولاریزاسیون غیرطبیعی شوند که این عوامل در نهایت باعث افزایش ضربان قلب پلی‌مورفیک (Tdp) می‌شود (kannakeril et al., 2005; Rourke et al., 2009). Tdp نوعی تاکی کاردی (افزایش ضربان قلب) بطنی دارای QRS‌های با ارتفاع متغیر است که در حول محور ایزوالکتریکی نوسان می‌کند (Libby et al., 2000; Marinella & Burdette, 2008). داروهای غیرطبیعی متعددی گزارش شده‌اند که دارای عوارض Tdp می‌باشند یکی از مهم‌ترین آن‌ها که در دامپزشکی اخیراً به کرات استفاده می‌شود تریمتوپریم-سولفامتوکسازول است که با دیپولاریزاسیون زودرس همراه است (Kaneko et al., 1999; Paulussen et al., 2005). ریپولاریزاسیون زودرس و طولانی باعث دیپولاریزاسیون زودرس نیز می‌گردد که این عارضه بر دو نوع است: فاز اول از منطقه مثبت تا ۳۰-، فاز دوم در منطقه منفی‌های بیشتر وقوع می‌یابد اگرچه هر دو نوع آن‌ها در فیبرهای پورکینز رخ می‌دهند اما EADs ثبت شده در بطن همیشه فاز اول EADs است که باعث ریپولاریزاسیون شده و در نهایت باعث پدیده ورود مجدد و القای تاکی کاردی پلی‌مورفیک Tdp می‌شوند (Deroth, 1980; Pruitt &

Raymond, 1962). اگر Tdp سریع و کشنده باشد با فیبریلاسیون‌های بطنی و درنهایت مرگ ناگهانی همراه است. Tdp که نوعی بیماری دیپولاریزاسیون بطنی است و به دنبال QT‌های طولانی تحت عنوان سندرم QT طولانی است هم جنبه ارثی و هم جنبه اکتسابی دارد (Deroth, 2002; de Ponti et al., 1999; Kaneko et al., 1980). زمانی که بطن‌ها عملکرد نامنظم داشته باشند به دنبال آن قانون فرانک-استارلینگ و تغییر طول سارکومرها هم دچار نقص می‌شود که این حالت باعث افزایش حجم پایان دیاستولی می‌گردد (Trevor et al., 2007; Deroth, 1980; Vorperian et al., 1996). با توجه به افزایش روزافزون مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف در درمان عفونت‌های مزمن و باقیمانده داروئی آن‌ها بعلت عدم رعایت دوز و زمان مصرف عوارض متعددی از قبیل عوارض پوستی، گوارشی و قلبی دیده شده است و حتی در صورت ادامه مصرف باعث ایست قلبی در دام‌های سنگین می‌شود با توجه به این موضوع ما هم درصدد برآمدیم تا اثرات این دو داروی آنتی‌بیوتیکی (تریمتوپریم-سولفامتوکسازول) بر تغییرات الکتروکاردیوگرافی، ضربان قلب و طول موج QT در قلب گاوهای نژاد هلستاین را بررسی تا تأثیر آن‌ها بر میزان ضربان قلب و طول موج QT قلبی مشخص گردد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر در خرداد ماه ۱۳۹۵ به مدت ۵ روز در یک گاوداری صنعتی ۱۰۰ راسی در اطراف استان همدان مورد بررسی قرار گرفت که تمام دام‌های مورد مطالعه در شرایط یکسان آب‌وهوایی قرار داشتند و دام‌های شیرده در این واحد در ۲ نوبت صبح و عصر شیردوشی می‌شدند و متوسط تولید شیر این واحد ۲۵ کیلوگرم بود و غذا در این واحد به صورت تماماً مخلوط شده (TMR) با سیستم مدیریتی نسبتاً قابل قبول روزی ۲ بار در اختیار دام‌ها قرار می‌گرفت. مطالعه

مقایسه گردیدند. سپس داده‌ها وارد نرم‌افزار *Excel* گردید و با استفاده از نرم‌افزار *SPSS* ویرایش ۱۶ و آزمون آماری *t-student* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند که سطح معنی دار بودن را کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد تا معنی دار بودن یا بی‌معنی بودن اختلافات نتایج بین روز صفر و پنجم بعد از تزریق دارو مشخص گردد.

نتایج

نتیجه بررسی اخیر تغییرات معنی‌داری ($P < 0/01$) در طول *QT* و ضربان قلب به دنبال تجویز این‌ترتیم (۱۵mg تریمتوپریم- ۲۰۰mg سولفامتوکسازول) نشان داد. به‌گونه‌ای که پس از تزریق دارو طول موج *QT* افزایش یافته و ضربان قلب هم به دنبال آن کاهش معنی‌داری را نشان داد. همچنین فاصله *PR*، ارتفاع *P*، طول *P*، طول *QRS*، ارتفاع *S*، ارتفاع *T* تغییر معنا داری نشان نداد (جدول ۱). نمودارهای ۱، ۲، ۳ و ۴ اطلاعاتی در مورد هر دو نوع فاصله *QTc* و *QTi* تصحیح‌شده در دو نوع نمودار میله‌ای و *QQplot* نشان می‌دهند. اگرچه هر دو نوع نمودار عددهای متغیری را دارند اما مقادیر هرکدام به تفکیک در زمان‌های قبل از تجویز دارو برای *QTi* حدوداً بین ۰/۳۱-۰/۳۵ و برای *QTc* تقریباً بین ۰/۳۶-۰/۴۴ است که به دنبال تجویز دارو برای *QTi* در بازه ۰/۳-۰/۴۴ و در مورد *QTc* به بازه ۰/۴۸-۰/۵۵ تغییر پیدا می‌کند.

حاضر بر روی ۱۰ راس گاو نژاد هلشتاین (۵ راس گاو ماده غیرآبستن و خشک و ۵ راس گاو نر) با میانگین وزن 450 ± 20 کیلوگرم و میانگین سنی 5 ± 1 سال انجام شد و تمامی این دام‌ها از نظر بیماری و آلودگی انگلی در شرایط خوب و سالم قرار داشتند. سپس گاوها به مدت ۳ روز متوالی قبل از تجویز دارو از نظر قلبی مورد مطالعه قرار گرفتند تا صحت آزمایش و تأثیر داروها مشخص گردد. جهت بررسی نوار قلب از دستگاه *Cardimax* مدل *Fx-2111* استفاده گردید. سپس دام‌های مورد مطالعه از روز صفر تا روز پنجم دو بار در روز از ویال اینترتیم (شامل ۴۰ میلی‌گرم تریمتوپریم و ۲۰۰ میلی‌گرم سولفامتوکسازول) ساخت کشور بلژیک و با توجه به عوارض این دارو در واکنش‌های آلرژیک، گوارشی، پوستی و تأثیر بر روی فاکتورهای بیوشیمیایی خون به میزان ۱ میلی‌لیتر در ۱۰ کیلوگرم وزن (kela laboratorian. v- Belgium) از ناحیه گردن به صورت عضلانی دریافت کردند و پس از دریافت دارو دام‌ها به محیطی آرام جهت بررسی الکتروکاردیوگرافی قلب منتقل شدند. در نهایت با روش *base apex (apex base)* در اشتقاق یک نوار مورد بررسی قرار گرفتند که پارامترهای قلبی مورد بررسی شامل: ضربان قلب، فاصله *PR*، ارتفاع *P*، طول *P*، طول *QRS*، ارتفاع *R*، قطعه *ST*، فاصله *QT*، فاصله *QT* تصحیح‌شده و آریتمی‌های قلبی با مقادیر نرمال آن در رفرنس‌ها

جدول ۱. تأثیر مصرف دو داروی آنتی‌بیوتیکی (تریمتوپریم-سولفامتوکسازول) بر روی نوار قلب قبل از تجویز دارو (روز صفر) و بعد از تجویز دارو (روز پنجم)

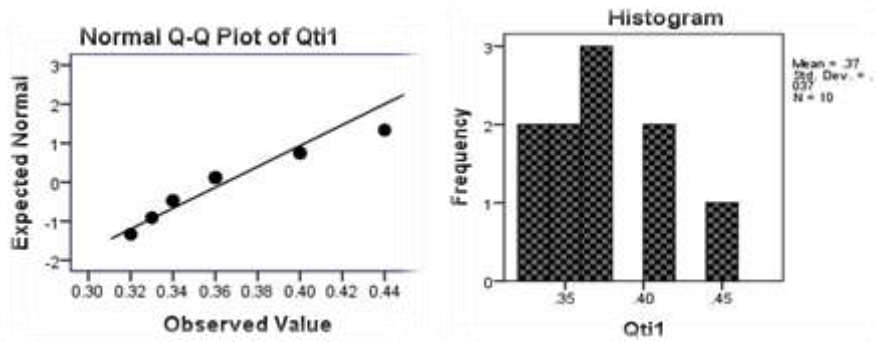
P valu	روز پنجم	روز صفر	پارامترهای قلبی
۰۰۳۰	23.8 ± 40.67	32.14 ± 70.82	ضربان قلب
۰.۸۸	0.179 ± 0.023	0.171 ± 0.015	فاصله P-R
۱.۰۰	0.920 ± 0.016	0.960 ± 0.059	ارتفاع P
۰.۰۹۴	0.080 ± 0.010	0.079 ± 0.027	طول P
۰.۳۹۴	0.072 ± 0.013	0.099 ± 0.051	طول QRS
۰.۳۷۱	0.590 ± 0.174	0.650 ± 0.277	ارتفاع R
۰.۰۰۰۲	0.415 ± 0.025	0.360 ± 0.037	طول Q-T
۰.۰۰۰۲	0.499 ± 0.033	0.395 ± 0.051	تصحیح شده Q-T
--	N.C	N.C	قطعه S-T



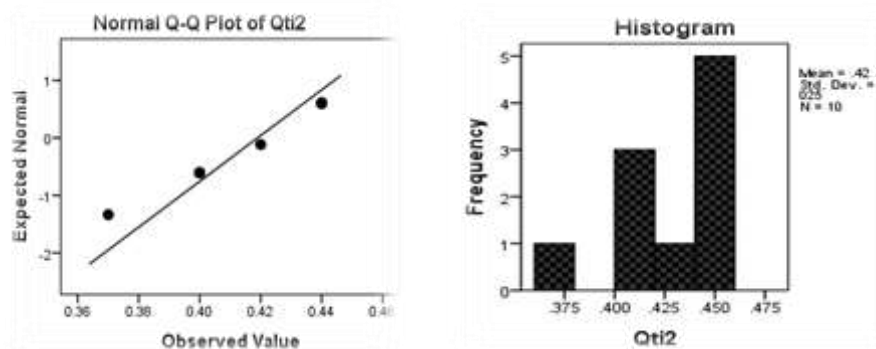
شکل ۱. نوار قلب گاو ماده قبل از تجویز دارو



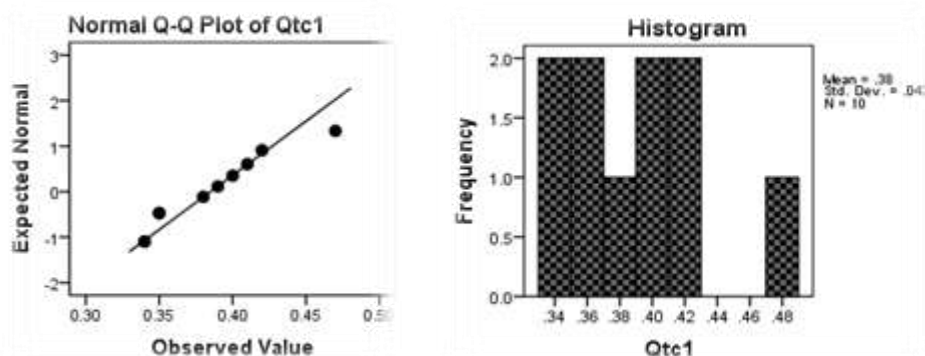
شکل ۲. نوار قلب گاو ماده بعد از تجویز دارو



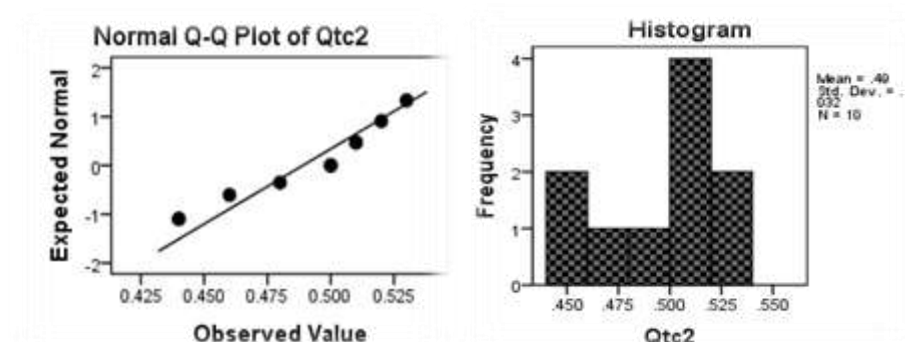
نمودار ۱. فاصله QT_i قبل از تجویز دارو



نمودار ۲. فاصله QT_i بعد از تجویز دارو



نمودار ۳. فاصله QTc قبل از تجویز دارو



نمودار ۴. فاصله QTc بعد از تجویز دارو

طولانی اکتسابی پاتروژنیک بوده و از طریق برخی داروها مثل آنتی‌بیوتیک‌ها، آنتی‌هیستامین‌ها، ضدقارچ‌ها و ... ایجاد می‌گردد (Libby *et al.*, 2008; Orourke *et al.*, 2009; Roden, 2004). فاکتورهای زیادی باعث خطر بروز سندرم QT طولانی می‌گردد که شامل فراهمی زیستی داروها، مداخلات دارویی، فاکتورهایی که منجر به ترکیب همزمان عوامل اکتسابی و محیطی (اختلالات الکترولیتی) می‌گردند بیشتر زمینه‌ساز بروز خطر آریتمی‌های مهلک می‌شوند (libby *et al.*, 2009; Orourke *et al.*, 2008). رپولاریزاسیون غیرطبیعی (افزایش فاصله QT) در اثر مصرف برخی داروها در گاو نیز رخ می‌دهد به طوری که مصرف همزمان تری متوپریم با سولفامتوکسازول با تغییر در رپولاریزاسیون قلبی باعث افزایش فاصله QT و القای پدیده TdP می‌گردد (Kanneril *et al.*, 2005; Tritanitirouzi *et al.*, 2001; Usui *et al.*, 1980). در این مطالعه نیز افزایش فاصله QT و کاهش ضربان

بحث و نتیجه‌گیری

اینترتیم (تریمتوپریم- سولفامتوکسازول) با افزایش میزان غلظت یون پتاسیم می‌تواند منجر به افزایش ضربان قلب، واکنش‌های آلرژیک و شوک قلبی- تنفسی گردد (Wanamaker & Boyce, 2006). در دهه اخیر گزارش‌هایی مبنی بر شروع آریتمی‌های از نوع Tdp شده است که به صورت ناگهانی و اکتسابی باعث مرگ و اثر بر کانال‌های پتاسیمی سریع شده و عامل بروز نوعی از تاکی کاردی پلی‌مورفیک به دنبال آن طولانی شدن QT می‌شوند. نکته قابل توجه آنجا نمایان می‌شود که درمان این قبیل تاکی کاردی‌ها با داروهای آنتی‌بیوتیکی وسیع الطیف باعث بدتر شدن شرایط می‌شوند (Katzung & Trevor, 2007). مشخصه سندرم موج QT طولانی با رپولاریزاسیون بطنی طولانی و افزایش ضربان قلب بطنی همراه است که به دو صورت ارثی و اکتسابی دیده می‌شود (Deponti *et al.*, 2002; Doroth, 1980; Vorperian *et al.*, 1996).

انداختن هدایت یون پتاسیم در فاز ۲ رپولاریزاسیون عضله قلبی باعث طولانی شدن این فاز و القای TDP را به دنبال خواهد داشت. اضافه می‌گردد که در مطالعه *USUI* و همکارانش نتایجی مشابه با اطلاعات حاصل از این بررسی بر روی حیوان سگ به‌عنوان مدلی در تجویز ترفنادین به‌دست آمد (Usui et al., 1980). در مطالعه دیگری توسط Kii et al. (2003) افزایش فاصله QT در تجویز آنتی‌هیستامین‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها مشخص گردید (Kii et al. 2003). و در بررسی‌های Kannakeril et al. (2005) نشان داد که مطالعه این قبیل آنتی‌بیوتیک‌ها باعث مهار کانال‌های *Ikr* می‌گردند (Kannakeril et al., 2005). نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش فاصله QT بعد از تجویز تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول مسئله استفاده بی‌رویه از این دسته آنتی‌بیوتیک‌ها را در گاوها به چالش می‌کشاند. در پایان اگرچه سازمان غذا و دارو هشدارهای مکرری را به جامعه دامپزشکان مبنی بر عدم استفاده سولفانامیدها و استفاده بی‌رویه آن‌ها ارائه کرده، ضروری است که این داروها با رعایت زمان پرهیز مصرف و جلوگیری از باقیمانده دارویی و انجام معاینات کلینیکی و پاراکلینیکی در دام‌های مستعد به بیماری‌های قلبی مصرف گردند. بنابراین، تجویز برخی داروها مانند تری‌متوپریم سولفامتوکسازول باعث تغییر رفتار هدایتی قلب شده و پمپ قلبی را به سمت تضعیف عملکرد و به‌عبارتی به سمت قلب آرام می‌کشاند و این دارو به‌عنوان فاکتور آریتموژن در قلب مطرح است و در صورت درمان بیماری‌های مزمن به‌مدت طولانی از ترکیب این دو دارو می‌تواند باعث ایست قلبی گردد.

قلب هم بروز پیدا کرد. سولفانامیدها باکتریواستات بوده اما تری‌متوپریم باکتریو سید است درحالی‌که ترکیب این دو دارو با هم خاصیت باکتریوسید پیدا می‌کنند (Kii et al., 2003; Roden, 2004). این دسته از ترکیب‌ها باعث مهار آنزیم‌های مسیر فولیک اسید گردیده که سنتز تیمیدین در باکتری‌ها را مهار می‌کند ضمناً این نوع آنتی‌بیوتیک‌ها باعث بلوک تبدیل پارآمینوبنزیویک اسید به دی‌هیدروفولیک اسید می‌شود (Kaneko et al., 2003; Kii et al., 1999). اگرچه سولفانامیدها دارای اثرات وسیعی علیه میکروارگانیسم‌ها دارند اما اثرات سمی و مضر قلبی بالای آن‌ها منجر به کاهش مصرف دارویی آن‌ها می‌گردد (Kii et al., 2003). باوجود گزارش عوارضی در هر دو جنس نر و ماده از قبیل: بیماری‌های پیشرفته قلبی، کاهش پتاسیم، درمان با گلیکوزیدهای قلبی، بیشتر خانم‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند (Kaneko et al., 1999; Kii et al., 2005; Paulussen et al., 2003). داروهای آنتی‌دوپامینرژیک دارای اثرات چندگانه قلبی - عروقی می‌باشند یکی از مکانیسم‌هایی که در این بین مطرح است مهار کانال‌های کلسیمی نوع L و القا اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک منفی بر رفتار قلب است که به گفته Liu et al. (1997) نتیجه آن القای برادیکاردی شدید و طولانی شدن فاصله QT خواهد بود (Deponti et al., 2002; Liu et al., 1997; Roden, 2004). مکانیسم دیگری که در این میان مطرح است و طرفداران زیادی دارد اینکه این ترکیبات می‌توانند با بلوک کانال‌های پتاسیمی سریع در منوسیت‌های دهلیزی و هم منوسیت‌های بطنی باعث تضعیف عملکرد قلبی می‌شوند. در رابطه با کانال‌های پتاسیمی به تأخیر

REFERENCES

- Cassa, A.; Del Bono, V.; (1992) Cotrimoxazole therapy of toxoplasma gonatii encephalitis in AIDS patients. Eur J clin Microbiol Infect; 1(2) : 125-130
De Ponti, F.; Poluzzi, E.; Cavalli, A.; Recanatini, M.; Montanaro, N.; (2002).

- Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. Drug Saf; 25: 263-86.
Deroth, L.; (1980). Electrocardiographic Parameters in the Normal Lactating

- Holstein Cow. The Canadian Veterinary Journal; 271-273.
- Justo, D.; Zeltser, D.; (2006). Torsades de pointes induced by antibiotics. European Journal of Internal Medicine; 17: 254-259.
- Kaneko, Y.; Chevtchik, O.; Mohl, W.; (1999). Recent Advances in Genetics Of Cardiac Diseases. Genetic of Cardiac Disease; 152-62.
- Kannakeril, P.; Roden, D.; M. Darbar, D.; (2005). Drug-Induced Long QT Syndrome. Neth Heart J.; 13(2): 47-56.
- Katzung, Trevor, S.; (2007). Basic and clinical pharmacology, 10th, RM301/28.
- Kii, Y.; Nakatsuji, K.; Nose, I.; Yabuuchi, M.; Matsuda, M.; Ito, T.; (2003). Effects of antihistamine, ebastine, on electrocardiogram in conscious dogs and cats. Drug Development Research; 58(2): 209-217.
- Libby, P.; Bonow, R. O.; Mann Douglas, L.; Zipes Douglas, P.; (2008). Braunwald's Heart Disease, Eighth Ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; Pp: 149-974.
- Liu, S.; Melchert, R.B.; Kennedy, R.H.; (1997). Inhibition of L-type Ca²⁺ channel current in rat ventricular myocytes by terfenadine. Circ Res.; 202-210.
- Marinella, M.A.; Burdette, S.D.; (2000). Visual diagnosis in emergency medicine. Hypokalemia-induced QT interval prolongation. *J Emerg Med.* Nov.; 19(4): 375-376.
- O'Rourke, R. A.; Walsh, R. A.; Fuster, V.; (2009). Hurst's The Heart. Twelfth Ed, McGraw-Hill. pp:90-216.
- Paulussen *et al*; Paulussen, A.D.C.; Aerssens, J.; (2005). Risk factors for drug-induced long-QT syndrome. Neth Heart. J.; 13(2): 47-56.
- Pruitt, R. D.; (1962). Electrocardiogram of Bundle-Branch Block in the Bovine Heart. Circulation Research.; 10: 593-597.
- Roden, D.M.; (2004). Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med.; 350: 1013-22.
- Trevor, A. J.; Katzung, B. G.; Susan, B.; Katzung, T.; (2007). Pharmacology Examination and Board Review, First Ed. McGraw-Hill Professional. Pp: 359-472 .
- Tritanitrouzi, M.; Shen, J.; Mitcheson, J.S.; Sanguinetti, M.C.; (2001). Molecular Biology of K⁺ channels and their role in cardiac arrhythmias. Am. J. Med.; 110: 50-59.
- Usui, T.; Sugiyama, A.; Inshida, Y.; Satoh, Y.; Sasaki, Y.; Hashimoto, K.; (1980). Simultaneous assessment of the hemodynamic, cardiomechanical, and electro 14. physiological effects of terfenadine on the invivo canine model. heart Vessels; 13(2): 49-57.
- Vorperian, V.R.; Zhou, Z.; Mohammad, S.; Hoon, T.J.; Studenik, C.; January, C.T.; (1996). Torsad de pointes with an antihistamine metabolite: potassium channel blockade with desmethylastemizole. J Am Coll Cardiol; 28: 1556-1561.
- Wanamaker, B. P.; (2006). Applied pharmacology for the veterinary technician. Isbn; 964-806-19.