

تأثیر تجویز آلپورینول بر کسر جهشی بطنی در مبتلایان به نارسایی بطن چپ

دکتر محمود هادی زاده*، دکتر محمد گرک یراقی**، دکتر معصومه صادقی***
فاطمه هادی زاده****، دکتر بهرام نشاط دوست*****

* دستیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** دانشیار، گروه داخلی - قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
*** استادیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
**** کارشناس پژوهشی، معاونت پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
***** متخصص بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ دریافت: ۸۶/۳/۲۲

تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۳۰

چکیده:

اثربخشی داروهای مهارکننده‌ی فعالیت گزانتین اکسیداز بر قدرت انقباضی میوکارد مشخص نیست. این مطالعه برای تعیین تأثیر داروی آلپورینول بر کسر جهش بطن چپ (LVEF) در بیماران مبتلا به نارسایی بطن چپ انجام شد.

در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی کنترل شده، اثر تجویز آلپورینول در وضعیت کسر جهشی بطن چپ در بیماران مبتلا به نارسایی بطنی کلاس ۲ و ۳ طبقه‌بندی انجمن قلب نیویورک، همراه با به کارگیری دارونما بررسی شد. به ۱۶ بیمار، داروی آلپورینول خوراکی ابتدا به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت سه روز و سپس ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت سه روز و پس از آن (در صورت تحمل بیمار) ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه تا پایان دوره به مدت یک ماه تجویز گردید. در گروه شاهد (۱۵ بیمار) نیز دارونما به میزان مشابه به کار رفت. قبل از شروع و در پایان دوره درمانی برای تمام نمونه‌ها اکوکاردیوگرافی به روش Simpson انجام و LVEF محاسبه شد.

میانگین مقادیر LVEF در گروه مورد مداخله دارویی قبل از شروع و پس از اتمام مطالعه به ترتیب $37/8 \pm 9/9$ و $41/9 \pm 9/7$ محاسبه گردید ($p < 0/05$). میانگین مقادیر LVEF در گروه دارونما قبل از شروع مطالعه و پس از اتمام آن به ترتیب $37/0 \pm 5/7$ و $37/1 \pm 5/6$ محاسبه شد ($p > 0/05$). میانگین تغییرات مربوط به کسر جهش بطنی در گروه درمان شده با آلپورینول ($3/1 \pm 0/5$) به طور معنی‌دار از گروه دارونما ($0/5 \pm 0/3$) بیشتر بود ($p < 0/05$) و LVEF در گروه دریافت کننده‌ی دارو معادل $3/1\%$ مقدار پایه افزایش یافت.

این مطالعه نشان داد که تجویز آلپورینول می‌تواند در بهبود LVEF بیماران مبتلا به نارسایی بطن چپ تا حدودی مؤثر باشد؛ البته استفاده بالینی از آن مستلزم تأیید اثربخشی آن در کارآزمایی‌های بیشتر در شرایط مختلف و دوره‌های درمانی طولانی‌تر می‌باشد.

واژگان کلیدی: نارسایی قلب، کسر جهش بطن چپ، مهارکننده‌ی گزانتین اکسیداز، آلپورینول، کارآزمایی بالینی

مقدمه:

روش‌ها:

یافته‌ها:

بحث:

واژگان کلیدی:

تعداد صفحات: ۵

تعداد جدول‌ها: -

تعداد نمودارها: -

تعداد منابع: ۱۳

دکتر محمود هادی زاده، بخش قلب، مرکز پزشکی نور، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان.

E-mail: hadizadeh@med.mui.ac.ir

آدرس نویسندهٔ مسئول:

مقدمه

نارسایی بطن چپ یک بیماری هزینه‌بر و پرعارضه است که فراوانی آن با توجه به افزایش سن افراد جامعه و ازدیاد علل زمینه‌ای آن، در حال افزایش است (۱). بهبود عملکرد عضله قلب همراه با ارتقای کیفیت زندگی در کنار افزایش بقای این بیماران از اهداف مدیریتی در بیماری نارسایی قلبی می‌باشد که در این زمینه داروها و راهکارهای مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است (۲-۳)؛ بر اساس پیش فرض موجود آلپورینول با اعمال اثر مهاری در فعالیت گزانتین اکسیداز و به دنبال آن بهبود انقباض عضله قلب توانسته است قدرت انقباضی میوکارد را در بیماران مبتلا به نارسایی قلب افزایش دهد (۴-۵).

در این مطالعه، تأثیر داروی آلپورینول بر کسر جهش بطن چپ (LVEF) گروهی از بیماران مبتلا به نارسایی بطن چپ مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی دوسو کور تصادفی کنترل شده، همراه با به کارگیری دارونما، اثر تجویز آلپورینول در وضعیت LVEF در بیماران مبتلا به نارسایی بطنی مورد بررسی قرار گرفت.

بیماران مبتلا به نارسایی بطن چپ قلب ناشی از کاردیومیوپاتی ایسکمیک یا ایدیوپاتیک که در کلاس ۲ و ۳ دسته‌بندی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در سیستم طبقه‌بندی انجمن قلب نیویورک قرار می‌گرفتند، برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. حد مجاز LVEF بین ۳۰ تا ۵۰ درصد در نظر گرفته شد. بیمارانی که تا قبل از ورود به مطالعه یکی از اقدامات درمانی غیردارویی برای ایشان استفاده شده بود، همچنین بیمارانی که منع مصرف داروی آلپورینول

داشتند، به مطالعه وارد نشدند. بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه قلب مرکز پزشکی الزهرا (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۸۵ که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، به طور تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. رضایت همه‌ی شرکت‌کنندگان در مطالعه با تکمیل و امضای فرم رضایت‌نامه توسط ایشان جلب شد و مراحل انجام تحقیق به دقت برای آنان توضیح داده شد.

برای هر بیمار پس از ورود به مطالعه و قبل از گروه‌بندی، آزمون‌های تشخیصی شامل اکوکاردیوگرافی (تعیین EF)، آزمایش شمارش سلول‌های خونی (CBC)، سنجش آنزیم‌های کبدی (SGPT و SGOT) و نیز اندازه‌گیری شاخصهای عملکرد کلیوی (BUN و Creatinin) صورت می‌گرفت. اطلاعات زمینه‌ای بیمار شامل سن، جنس، مدت ابتلا به نارسایی قلبی و بیماری‌های زمینه‌ای همراه ثبت گردید. اکوکاردیوگرافی‌ها، با دقت استاندارد و با بهره‌گیری از تکنیک و دستگاه واحد انجام شد. LVEF به روش Simpson و در هر نوبت حداقل از ۲ نمای Apical 4 chamber و parasternal 2 chamber (جهت به حداقل رساندن خطای چشمی اندازه‌گیری) و توسط یک نفر (جهت از بین بردن خطای اندازه‌گیری توسط چند نفر) محاسبه گردید.

پس از گروه‌بندی، در گروه اول داروی آلپورینول ساخت کارخانه‌ی داروسازی امین اصفهان، با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی طی یک وعده به مدت سه روز شروع شد و سپس با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی در دو وعده به مدت ۳ روز و بعد از آن در صورت تحمل بیمار تا پایان دوره (در مجموع یک ماه) با دوز روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم در سه دوز ۱۰۰

یافته‌ها

از مجموع ۴۰ نفر نمونه‌ی انتخاب شده، ۹ نفر به دلایل مختلف مانند بروز راش پوستی (یک نفر)، عدم همکاری در مورد مصرف منظم دارو یا دارونما و خروج از دسترسی از مطالعه کنار گذاشته شدند؛ در نهایت، ۱۶ نفر در گروه دارو و ۱۵ نفر در گروه دارونما مراحل مطالعه را به اتمام رساندند.

در گروه دارو، ۶ نفر و در گروه دارونما، ۵ نفر زن بودند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه در گروه دارو معادل $66/1 \pm 8/6$ سال و در گروه دارونما، $63/1 \pm 8/8$ سال بود ($p < 0/05$).

میانگین مقادیر کسر جهش بطنی (EF) در گروه مورد مداخله دارویی قبل از شروع مطالعه و پس از اتمام آن به ترتیب $38/8 \pm 9/9$ و $41/9 \pm 9/7$ محاسبه گردید ($p < 0/05$). میانگین این مقادیر (EF)، در گروه دارونما قبل از شروع مطالعه و پس از اتمام آن به ترتیب $37/05 \pm 5/7$ و $37/1 \pm 5/6$ محاسبه گردید ($p > 0/05$). میانگین تغییرات مربوط به کسر جهش بطنی در گروه درمان شده با آلپورینول ($3/1 \pm 0/5$) به طور معنی‌دار از گروه دارونما ($0/05 \pm 0/3$) بیشتر بود ($p < 0/05$).

بحث

این مطالعه همانند سایر مطالعات انجام شده در خارج از کشور (۸-۱۳) نشان داد که تجویز ترکیبات دارویی مهارکننده‌ی گزانتین اکسیداز، از جمله آلپورینول، می‌تواند تا حدودی در بهبود LVEF بیماران مبتلا به نارسایی بطن چپ مؤثر باشد.

لازم به ذکر است که این مطالعه فقط به بررسی تغییرات LVEF با مصرف آلپورینول پرداخته است و این که تجویز آلپورینول از نظر بالینی تا چه اندازه

میلی گرمی خوراکی ادامه یافت. در گروه دوم رژیم درمانی مشابهی با استفاده از دارونما به کار رفت. رژیم درمانی پایه‌ی بیماران بدون تغییر در طی مطالعه ادامه یافت.

در صورت بروز یکی از موارد زیر، نمونه‌ی مورد نظر از ادامه مطالعه حذف می‌شد: فوت یا مهاجرت، لزوم مصرف داروهایی که با داروی آلپورینول تداخل داشته باشد (مثل برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها)، عوارض دارویی یا وجود آلرژی مرتبط با آلپورینول (۶-۷)، ایجاد تغییرات در پارامترهای خونی ناشی از مصرف آلپورینول ۲ هفته پس از مصرف دارو (لکوسیتوز، لکوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی به میزان بیش از دو برابر حد پایه و بروز نارسایی کلیه)، عدم وضوح لبه اندوکارد در اکوکاردیوگرافی بیماران (Poor Echo Window) و شروع یا قطع داروی مؤثر بر پیش‌بار، پس‌بار یا قدرت انقباض عضله قلب طی انجام مطالعه. پی‌گیری بیماران به منظور پایش عوارض دارو و عدم تحمل آن و نیز تداوم مصرف دارو، در فواصل یک هفته‌ای به صورت تلفنی انجام شد. در هفته‌ی دوم شروع درمان، CBC و آزمایش‌های مربوط به عملکرد کبد و کلیه برای هر فرد انجام شد تا در صورت بروز معیارهای خروج از مطالعه، فرد از مطالعه کنار گذاشته شود.

در پایان دوره‌ی درمان، تمام نمونه‌ها با روش و دستگاه مشابه، توسط فردی که در ابتدای مطالعه اکوکاردیوگرافی‌ها را انجام داده بود (جهت از بین بردن خطای اندازه‌گیری توسط چند نفر) و از نوع رژیم دارویی بی‌خبر بود، دوباره اکوکاردیوگرافی شدند و کسر جهشی بطن چپ برای آنان محاسبه گردید.

داده‌ها در نرم‌افزار آماری (SPSS, Inc. Chicago, IL) وارد شد و با استفاده از آزمون‌های آماری پارامتریک به روش intention to treat تحلیل گردید.

مستلزم تأیید اثربخشی آن در کارآزمایی‌های بیشتر در شرایط مختلف و دوره‌های درمانی طولانی‌تر و بررسی اثر تجمعی عوارض و فواید بلندمدت آن می‌باشد.

مؤثر می‌باشد، نیاز به مطالعات طولانی مدت با پی‌گیری وضعیت بالینی بیماران دارد؛ از سویی ورود این داروها به رژیم درمانی بیماران نارسایی قلبی

منابع

1. Douglas P, Zipes MD. Braunwalds Heart Disease. 7 ed. New York: Elsevier Sanders; 2005. p. 539
2. Young J. Heart Failure and Transplantation. In: Topol EJ, editor. Text book of cardiovascular medicine. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 2273.
3. Gary S, Francis W, Wilson H, Edmund H. Pathophysiology of Heart failure. In: Fuster V, Wayne R, O'Rourke RA, editors. The Heart. Atlanta: McGraw-Hill; 2004. p. 723.
4. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104(20):2407-11.
5. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 15 ed. New York: McGraw-Hill Co; 2001. p. 1302-67
6. Katzung BG, Furst DE. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Disease - modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, Drugs used in gout. In: Katzung BG, editor. Basic & Clinical pharmacology. Beirut: Librairie du liban; 1998. p. 598.
7. Insel PA. Analgesic- Antipyretics and anti-inflammatory agents, Drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 1991. p. 676.
8. Shadid M, van Bel F, Steendijk P, Dorrepaal CA, Moison R, Van der Velde ET et al. Pretreatment with allopurinol in cardiac hypoxic-ischemic reperfusion injury in newborn lambs exerts its beneficial effect through afterload reduction. *Basic Res Cardiol* 1999; 94(1):23-30.
9. Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005; 91(6):749-53.
10. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105(22):2619-24.
11. Vollmann D, Nagele H, Schauerte P, Wiegand U, Butter C, Zanotto G et al. Clinical utility of intrathoracic impedance monitoring to alert patients with an implanted device of deteriorating chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28(15):1835-40.
12. Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM, Mangal B, Brown J, Perez NG. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Card Fail* 2006; 12(7):491-8.
13. Kofidis T, Lebl DR, Swijnenburg RJ, Greeve JM, Klima U, Robbins RC. Allopurinol/uricase and ibuprofen enhance engraftment of cardiomyocyte-enriched human embryonic stem cells and improve cardiac function following myocardial injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(1):50-5.

Received: 12.6.2007
Accepted: 26.5.2007

Effects of Allopurinol on the Left ventricular Ejection Fraction in Patients with Left Ventricular Failure

Hadizadeh M MD^{*}, Garak Yaraghi M MD^{**}, Sadeghi M MD^{***},
Hadizadeh F MD^{****}, Neshat Doost B MD^{*****}

* Assistant of Cardiology, Isfahan Medical School, Isfahan University of Medical Sciences
** Associate Professor of Cardiology, Isfahan Medical School, Isfahan University of Medical Sciences
*** Assistant Professor of Cardiology, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan University of Medical Sciences
**** Research Assistant, Isfahan University of Medical Sciences
***** Cardiologist, Isfahan University of Medical Sciences

Background:	Abstract Efficacy of xanthine oxidase inhibitors on the improvement of cardiac performance is not clearly defined. This study was designed to study the efficacy of allopurinol on the improvement of left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with chronic heart failure.
Methods:	A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial was performed on two groups of patients suffered from class II to III heart failure of New York Heart Association classification. 16 cases were in intervention group who intake allopurinol (100 mg/day in the first three days, 200 mg/day in the second three days and 300 mg/day for one month); 15 cases were in control group and intaked placebo like case group. Left ventricular ejection fraction was measured by echocardiography with Simpson's method and compared before and after the intervention.
Findings:	The mean of LVEF before and after intervention, in case group were 38.8±9.9 and 41.9±9.7 respectively (p<0.05); and in control group were 37.05±5.7 and 37.1±5.6 respectively (p>0.05). In intervention group EF was increased 3.1% from base level.
Conclusion:	Allopurinol can be effective in improvement of cardiac performance. However its clinical use for heart failure patients needs to be approved by more trials, in various situations and longer periods.
Key words:	Heart failure, left ventricular ejection fraction, xanthine oxidase inhibitors, allopurinol, clinical trial.
Page count:	5
Tables:	0
Figures:	0
References:	13
Address of Correspondence:	Mahmoud Hadizadeh MD, Nour hospital, Isfahan University of Medical Sciences E-mail: hadizadeh@med.mui.ac.ir