

اثر پنتوکسی‌فیلین بر سطح هموگلوبین و تغییر دوز اریتروپویتین در بیماران آنمیک تحت دیالیز صفاقی*

دکتر مژگان مرتضوی^۱، دکتر شیوا صیرفیان^۲، دکتر شهرام طاهری^۳، دکتر افسون امامی^۴، فهیمه صمیمی‌نیا^۵، دکتر فیروزه معین‌زاده^۶، افروز اسحاقیان^۷، دکتر سیدحسین حسینی^۵

خلاصه

مقدمه: آنمی از مشکلات عمده بیماران دیالیزی است. مکانیسم اولیه‌ی کم خونی در این بیماران تولید ناکافی اریتروپویتین توسط کلیه‌های بیمار است. این شکل آنمی اغلب ناشی از واکنش‌های التهابی است. از آن جایی که تعداد زیادی از بیماران دیالیزی با وجود دریافت دوز کافی اریتروپویتین همچنان دچار کم خونی هستند، استفاده از یک ترکیب دارویی که بتواند این واکنش‌های التهابی را کنترل کند، راهکار درمانی مناسبی به نظر می‌رسد. این مطالعه با هدف بررسی اثر پنتوکسی‌فیلین بر سطح هموگلوبین و میزان مصرف اریتروپویتین در این بیماران انجام شد.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی بر روی بیماران آنمیک تحت دیالیز صفاقی انجام شد. بیماران مورد مطالعه به طور تصادفی به دو گروه ۲۵ نفره‌ی دریافت کننده‌ی پنتوکسی‌فیلین و شاهد تقسیم شدند. مقدار هموگلوبین خون، آلبومین، آهن، Total Iron Binding Capacity (TIBC)، فریتین و پاراتورمون (PTH) سرم در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS انجام گرفت.

یافته‌ها: در مجموع ۴۵ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که ۲۰ نفر از آن‌ها در گروه مورد و ۲۵ نفر در گروه شاهد بودند. نتایج این مطالعه تفاوت معنی‌داری را در تغییرات سطح هموگلوبین و آلبومین سرم در دو گروه نشان نداد. به علاوه تغییر دوز مصرفی اریتروپویتین در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه دریافت پنتوکسی‌فیلین در بیماران آنمیک تحت دیالیز صفاقی تأثیری بر سطح هموگلوبین و دوز اریتروپویتین نداشت.

واژگان کلیدی: دیالیز صفاقی، پنتوکسی‌فیلین، آنمی، اریتروپویتین.

مقدمه

اریتروپویتین (EPO)، افزایش فاکتورهایی که پاسخ مغز استخوان به EPO را مهار می‌کند و کاهش طول زندگی اریتروسیت‌ها است (۲).

اساس درمان آنمی در این بیماران، درمان با اریتروپویتین نوترکیب Recombinant human EPO (rh-EPO) است که منجر به اصلاح قابل توجه علائم می‌شود (۳). اگرچه درمان با rh-EPO اغلب به بهبود آنمی کمک می‌کند اما در برخی بیماران با وجود انجام این درمان، افزایش مناسبی در سطح هموگلوبین خون

آنمی از مشکلات عمده‌ی بیماران دیالیزی است که در صورت عدم درمان، باعث اختلالات فیزیولوژیک متعددی می‌شود. مکانیسم اولیه‌ی کم خونی تولید ناکافی اریتروپویتین توسط کلیه‌های بیمار است (۱). علاوه بر این، با شروع دیالیز به علت از دست دادن خون، علائم آنمی بیشتر بروز خواهد کرد و بنابراین نیاز به اریتروپوئز بیشتر می‌شود. فاکتورهای دیگر دخیل در آنمی این بیماران شامل کاهش فعالیت

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

^۱ استادیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۵ گروه آمار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

دارو دوز داروی rh-EPO را کاهش داد و از هزینه‌ی تحمیل شده بر بیمار و سیستم درمانی کاست.

روش‌ها

این کارآزمایی بالینی که در مرکز تحقیقات نفرولوژی، بخش دیالیز صفاقی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان به انجام رسید، با کد IRCT201101012417N6 در مرکز بین‌المللی ثبت کارآزمایی بالینی ایران به ثبت رسیده است. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه شامل بیماران آنمیک مبتلا به بیماری التهابی پیشرفته‌ی کلیه (ESRD یا End Stage Renal Disease) بود که در این مرکز تحت برنامه‌ی دیالیز صفاقی قرار داشتند.

حجم نمونه مورد نیاز این مطالعه با استفاده از فرمول بر آورد حجم نمونه جهت مقایسه دو میانگین و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪، توان آزمون ۸۰٪ و واریانس سطح هموگلوبین خون در هر گروه ۲۵ نفر برآورد گردید. نمونه‌گیری به روشی آسان از بین بیماران آنمیک تحت دیالیز صفاقی و با کسب رضایت از آن‌ها انجام شد. برای کلیه‌ی بیماران پرسش‌نامه‌ی شامل اطلاعات دموگرافیک، سابقه‌ی بیماری و داروهای دریافتی تکمیل گردید. میزان هموگلوبین، فریتین، Total Iron Binding Capacity (TIBC) آلبومین، آهن و پاراتورمون (Parathormone) یا PTH) سرمی پیش از آغاز مطالعه در همه‌ی بیماران اندازه‌گیری شد.

سپس به بیماران گروه مورد روزانه یک قرص پنتوکسی‌فیلین خوراکی ۴۰۰ میلی‌گرمی ساخت کارخانه امین کشور ایران، به مدت شش ماه داده شد. بیماران گروه مورد نیز طی مدت ۶ ماه روزانه یک قرص دارونما دریافت کردند.

دیده نمی‌شود (۴)؛ این اثر نامناسب درمانی می‌تواند به دلیل افزایش فعالیت‌های التهابی باشد (۵). مطالعات نشان داده است که امکان افزایش سطح عوامل التهابی Interlukin 6 و Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی وجود دارد. این سیتوکین‌ها آزاد شدن آهن از ماکروفاژها را کاهش داده، در نتیجه باعث کاهش آهن در دسترس برای خون‌سازی می‌شود (۵). ممکن است التهاب مزمن و فعال شدن سیستم ایمنی در این بیماران سبب مقاومت به درمان با اریتروپویتین شود (۵).

از آن جایی که برخی از بیماران دیالیزی با وجود دریافت دوز کافی اریتروپویتین همچنان دچار کم‌خونی هستند، استفاده از یک ترکیب دارویی که بتواند باعث بهبود پاسخ بیماران به اریتروپویتین شود می‌تواند راهکار درمانی مناسبی برای جلوگیری از اختلالات بعدی باشد. پنتوکسی‌فیلین یک داروی ضد التهابی است که فعالیت فسفو دی استراز غیر اختصاصی را مهار می‌کند (۶). در مدل‌های تجربی پنتوکسی‌فیلین، تولید TNF- α توسط منوسیت‌ها و نیز تولید ایتترفرون گاما توسط T cell‌ها را مهار می‌کند (۷-۸)؛ احتمال می‌رود درمان با قرص پنتوکسی‌فیلین خوراکی در این بیماران نه تنها بتواند میزان واکنش‌های التهابی را کنترل کند بلکه پاسخ به اریتروپویتین را بهتر و سطح هموگلوبین را نیز بهبود بخشد.

با توجه به هزینه‌ی بالای درمان با rh-EPO در بیماران آنمیک تحت دیالیز صفاقی، این مطالعه جهت بررسی اثر پنتوکسی‌فیلین بر روی سطح هموگلوبین و بهبود پاسخ به اریتروپویتین و در نتیجه کاهش مصرف rh-EPO در این بیماران در پایان یک دوره‌ی ۶ ماهه درمان انجام شده است تا شاید بتوان با استفاده از این

مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

در شروع این مطالعه، ۵۱ بیمار تحت دیالیز صفاقی در دو گروه مورد و شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. طی انجام مطالعه ۳ مورد به علت انجام عمل پیوند، ۱ مورد به علت فوت و ۲ مورد نیز به علت قطع مصرف دارو از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۴۵ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که ۲۰ نفر در گروه دریافت کننده‌ی پنتوکسی‌فیلین و ۲۵ نفر در گروه شاهد بودند. میانگین سن بیماران گروه مورد و شاهد به ترتیب $57/5 \pm 11/9$ و $60 \pm 11/9$ سال بود و تفاوت معنی‌داری در دو گروه وجود نداشت ($P = 0/2$).

جدول شماره‌ی ۱ توزیع جنسی و میزان تحصیلات افراد مورد مطالعه در هر گروه را نشان می‌دهد.

در جدول شماره‌ی ۲ نتایج حاصل از مقایسه‌ی تغییرات هموگلوبین خون، آلبومین، آهن، فریتین، TIBC، PTH سرم و میزان مصرف rh-EPO در دو گروه (آزمون t-test) نشان داده شده است.

دارو به صورت ماهیانه توسط مجری طرح به بیماران داده می‌شد. بیماران هر ماه از لحاظ بروز عوارض دارویی مورد معاینه قرار می‌گرفتند تا در صورت بروز موارد قطع مصرف، دارو قطع گردد. به علاوه میزان مصرف rh-EPO در معاینات ماهیانه از بیمار پرسیده می‌شد و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت می‌گردید. در صورت انجام عمل پیوند و یا فوت، بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

در پایان هر ماه، هموگلوبین و آلبومین سرم بیماران اندازه‌گیری شد. همچنین در ماه‌های صفر، سه و شش مطالعه آهن، TIBC، فریتین و PTH سرم بیماران جهت بررسی میزان پاسخ به درمان اندازه‌گیری شد. اختلاف دوز مصرفی rh-EPO هر بیمار در انتهای مطالعه با میزان مصرف وی در ابتدای مطالعه نیز تعیین گردید.

داده‌های مطالعه در پایان شش ماه، با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز شد. برای مقایسه‌ی میزان تغییرات شاخص‌های مورد نظر در دو گروه آزمون‌های t ، χ^2 و دقیق فیشر

جدول ۱. توزیع جنسی و میزان تحصیلات در افراد مورد مطالعه در هر گروه

P value	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
			جنس (%)
0/09	60	35	مرد
	40	65	زن
			سطح تحصیلات (%)
0/24*	32	10	بی‌سواد
	20	35	ابتدایی
	20	15	راهنمایی
	16	35	متوسطه
	12	5	دانشگاهی

*آزمون دقیق فیشر

جدول ۲. میزان تغییرات شاخص‌های مورد نظر در دو گروه در پایان مطالعه نسبت به آغاز آن

P value	گروه شاهد	گروه مورد	متغیر
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
۰/۳	۱/۳ \pm ۱/۵	۰/۷۲ \pm ۲/۳	هموگلوبین (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۵	-۰/۰۸ \pm ۰/۴۵	۰/۰۲۱ \pm ۰/۴۶	آلبومین (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۴۱	۱۶/۳۸ \pm ۳۷/۴	۵/۳۵ \pm ۴۳/۳	آهن (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۴۱	۱۶/۴ \pm ۳۷/۴	۵/۴ \pm ۴۳/۳	فریتین (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۸۶	۱/۹۵ \pm ۱۱۲	۷/۳ \pm ۶۲/۷	TIBC (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۴۸	۱۸۷ \pm ۹۸/۴	-۲۶ \pm ۲۶۷	PTH (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۰/۰۹	-۲/۷ \pm ۳/۷	-۴/۴ \pm ۳/۹	مصرف rh-EPO (میلی‌گرم)

بحث

rh-EPO آنمی مقاوم داشتند را مورد بررسی قرار داد. در این مطالعه، ۷ نفر از این بیماران تحت درمان با پنتوکسی‌فیلین با افراد شاهد مقایسه شدند. نتایج این مطالعه افزایش میزان هموگلوبین را بعد از مصرف پنتوکسی‌فیلین در این بیماران نشان داد (۱۱).

در مطالعه‌ای که توسط Johnson و همکاران در استرالیا انجام گرفت، در مجموع ۱۱۰ بیمار که مبتلا به بیماری مزمن کلیه و آنمی با هموگلوبین کمتر از ۱۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بودند، در دو گروه دریافت کننده پنتوکسی‌فیلین و شاهد مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج این مطالعه افزایش معنی‌دار سطح هموگلوبین را در افراد دریافت کننده پنتوکسی‌فیلین بعد از ۴ ماه نشان داد. به علاوه، میزان دریافت خون در این بیماران نسبت به افراد گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت (۱۲).

در مطالعه‌ای ناظمیان و همکاران در مشهد بر روی مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی، نتایج به دست آمده حاکی از افزایش معنی‌دار سطح هموگلوبین در افراد مصرف کننده پنتوکسی‌فیلین بود (۱۳).

تفاوت نتایج این مطالعات با مطالعه‌ای ما ممکن است به دلیل شیوه دیالیز نیز باشد.

به هر حال بررسی فارماکوکینتیک پنتوکسی‌فیلین

هدف کلی از انجام این مطالعه تعیین اثر پنتوکسی‌فیلین روی سطح هموگلوبین و تغییر دوز اریتروپویتین در بیماران دیالیز صفاقی مبتلا به آنمی بود. همان گونه که در نتایج نشان داده شده است، میزان افزایش هموگلوبین پس از انجام مداخله در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

در مطالعه‌ی Ferraresi و همکاران در محیط آزمایشگاه، سطح هموگلوبین خون دریافت کنندگان پنتوکسی‌فیلین افزایش معنی‌داری پیدا کرد. این مطالعه نشان داد که پنتوکسی‌فیلین، اینترلوکین ۶ در گردش را کاهش و میزان هموگلوبین را افزایش می‌دهد (۹).

Cooper و همکاران در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی ۶ ماهه افزایش سطح هموگلوبین با مصرف هم‌زمان پنتوکسی‌فیلین و rh-EPO را نشان دادند. این تغییرات از ماه دوم آغاز گردید. افراد مورد مطالعه پیش از آغاز این پژوهش حداقل ۶ ماه مبتلا به آنمی بوده، برخی از آن‌ها حتی مجبور به دریافت خون شده بودند (۱۰).

یک مطالعه آینده‌نگر که توسط Navarro و همکاران انجام شد، میزان تغییرات هموگلوبین را در مبتلایان به بیماری کلیوی پیشرفته که با وجود دریافت

بررسی سایر فاکتورهای خونی مانند آلبومین، فریتین، TIBC، سطح آهن کبد و میزان مصرف EPO نیز در این بیماران تفاوت معنی‌داری پیدا نکرده بود و لازم است در مطالعه‌های دیگر ویژگی‌های بیشتری از بیماران مورد بررسی و مطالعه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از خانم شیرین کریمی، پرستار دیالیز صفاقی بیمارستان الزهرا و کارخانه امین، سازنده دارو و دارونمای پنتوکسی‌فیلین تشکر می‌شود.

در سایر مطالعات نشان داده است که این دارو می‌تواند منجر به افزایش سطح هموگلوبین در بیماران شده، مصرف اریتروپوئیتین را، که یک داروی گران قیمت است، کاهش دهد. ولی با توجه به نتایج این مطالعه بایستی اثر سایر متغیرهای مورد اشاره و همچنین متغیرهای زمینه‌ای مثل مدت دیالیز، دفعات دیالیز و تداخلات دارویی را نیز مد نظر قرار داد. وضعیت دموگرافیک بیماران مانند سطح تحصیلات، محل سکونت و میزان آگاهی بیماران نیز می‌تواند به طور غیر مستقیم در این خصوص تأثیر گذار باشد.

References

1. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
2. Druke T: Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 7): 25-8.
3. Adamson W, Egrie JC, Browne JK, Downing MR, Eschbach W. The use of recombinant human erythropoietin (EPO) to correct the anemia of end-stage renal disease: a progress report. *Behring Inst Mitt* 1988; (83): 188-92.
4. Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 48-52.
5. Semmler J, Gebert U, Eisenhut T, Moeller J, Schonharting MM, Allera A, et al. Xanthine derivatives: comparison between suppression of tumour necrosis factor- α production and inhibition of cAMP phosphodiesterase activity. *Immunology* 1993; 78(4): 520-5.
6. Mandell GL. Cytokines, phagocytes, and pentoxifylline. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25(Suppl 2): S20-S22.
7. Benbernou N, Esnault S, Potron G, Guenounou M. Regulatory effects of pentoxifylline on T-helper cell-derived cytokine production in human blood cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25(Suppl 2): S75-S79.
8. Ferraresi I, Bozzini F, Torta D, Frigerio R, Bernasconi C, Agostoni A. In vitro effects of pentoxifylline on hemoglobin affinity for oxygen and electrolytic equilibrium of human blood. *Ric Clin Lab* 1983; 13(4): 459-65.
9. Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7): 1877-82.
10. Navarro JF, Mora C, Garcia J, Rivero A, Macia M, Gallego E, et al. Effects of pentoxifylline on the haematologic status in anaemic patients with advanced renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33(2): 121-5.
11. Johnson DW, Hawley CM, Rosser B, Beller E, Thompson C, Fassett RG, et al. Oxpentifylline versus placebo in the treatment of erythropoietin-resistant anaemia: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2008; 9: 8.
12. Nazemian F, MohammadPoor AH, Naghibi M. The Effect of Pentoxifylline on Hemoglobin levels in Patients with Erythropoietin-resistant Anemia in Hemodialysis Patients. *Proceedings of XLIV Congress of the European renal association European dialysis and transplant association (ERA-EDTA)*. 2007 June 21-24; Barcelona, Spain. p. 360.

The Effect of Pentoxifylline on Hemoglobin and the Dose of Erythropoietin in Anemic Peritoneal Dialysis Patients*

Mojgan Mortazavi MD¹, Shiva Seirafian MD², Shahram Taheri MD², Afsoon Emami MD², Fahimeh Samiminia³, Firoozeh Moinzadeh MD⁴, Afroz Eshaghian³, Sayed Hosein Hoseini⁵

Abstract

Background: Anemia is one of the major problems of dialysis patients. The primary mechanism of anemia in these patients is Erythropoietin insufficient production by kidneys. Often, this kind of anemia is caused by inflammatory reactions. A large number of dialysis patients, despite receiving adequate doses of erythropoietin, are anemic. Therefore it seems the use of a pharmaceutical composition that can control the inflammatory reactions is an appropriate strategy. This study was done to investigate the effect of Pentoxifylline on hemoglobin level and Erythropoietin dose in these patients.

Methods: This study was a clinical trial that performed on anemic peritoneal dialysis patients. Study patients were randomized to two groups of 25 person recipients Pentoxifylline and control groups. The amount of blood hemoglobin and serum albumin, iron, Total Iron Binding Capacity (TIBC), ferritin and Parathormone (PTH) were measured at the beginning and the end of the study. Collected data were analyzed by SPSS software.

Finding: 45 patients were studied (20 cases and 25 controls). The results of this study have not shown the significant differences in hemoglobin and serum albumin levels changes between two groups. According to results of this study the change of erythropoietin dose was not significant in both groups.

Conclusions: According to the results, conducted another study with higher sample size and longer time for investigation of the effect Pentoxifylline is recommended.

Keywords: Pentoxifylline, peritoneal dialysis.

* This paper derived from a Medical Doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Assistant Professor, Department of Nephrology, School of Medicine and Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Nephrology, School of Medicine and Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Medical Student, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁵ Department of Epidemiology, Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mojgan Mortazavi MD, Email: mojgan520@yahoo.com