

بررسی مقایسه‌ای تجویز هورمون رشد بر عملکرد و ضخامت بطن چپ بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ایسکمیک؛ یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده

افشین امیرپور^۱، ریحانه زوار^۱، بهزاد یآوری^{۱،۲}، مهرداد وختشوری^۳، معصومه صادقی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بر اساس مطالعات انجام شده، هورمون رشد می‌تواند سبب فعال‌سازی سلول‌های بنیادی در طی چهار هفته بعد از سکته‌ی قلبی شود. این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر تجویز ۳ ماهه‌ی هورمون رشد بر کسر جهشی بطن چپ (Left ventricular ejection fraction یا LVEF)، ضخامت دیواره‌ی بین بطنی و دیواره‌ی خلفی بطن چپ در مردان ایرانی مبتلا به نارسایی قلبی به علت سکته‌ی قلبی انجام شد.

روش‌ها: مجموع ۱۶ شرکت‌کننده‌ی پایدار از نظر شرایط بالینی و مبتلا به نارسایی قلبی با $40 < \text{LVEF}$ درصد برای ورود به این مداخله‌ی دو سو کور تصادفی شده انتخاب شدند. این افراد، به طور تصادفی شده به دو گروه مورد (دریافت‌کننده‌ی ۵ میلی‌گرم هورمون رشد زیر جلدی) و شاهد تقسیم شدند. تزریقات به صورت یک روز در میان به مدت سه ماه انجام شد و پیامدهای قلبی نظیر LVEF، ضخامت دیواره‌ی بین بطنی و دیواره‌ی خلفی بطن چپ ارزیابی شد.

یافته‌ها: میزان درصد LVEF، از زمان شروع ($32/00 \pm 3/80$) تا سه ماه پس از آن ($43/80 \pm 4/60$)، به طور چشم‌گیری در گروه مورد افزایش یافت ($P = 0/002$). علاوه بر این، در پایان مداخله، درصد LVEF به طور معنی‌داری در گروه مورد ($43/80 \pm 4/60$) در مقایسه با گروه شاهد ($33/14 \pm 4/84$) بالاتر بود ($P = 0/003$). تفاوت معنی‌داری در ضخامت دیواره‌ی بین بطنی و دیواره‌ی خلفی بطن چپ در هیچ‌یک از گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز هورمون رشد در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی با افزایش عملکرد کسر جهشی ارتباط دارد.

واژگان کلیدی: نارسایی قلبی، سکته‌ی قلبی، هورمون رشد، ضخامت بطن چپ، برون‌ده قلبی

ارجاع: امیرپور افشین، زوار ریحانه، یآوری بهزاد، وختشوری مهرداد، صادقی معصومه. بررسی مقایسه‌ای تجویز هورمون رشد بر عملکرد و ضخامت بطن چپ بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ایسکمیک؛ یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۶): ۸۶۹-۸۷۵

Angiotensin-converting-enzyme inhibitors یا ACEIs) و بلوک‌کننده‌های بتا به عنوان درمان‌های طلایی Congestive heart failure (CHF)، شیوع بالاتر این بیماری ضرورت معرفی داروهای جدید را در پی دارد (۵). یکی از داروهای مطلوب در این رابطه، هورمون رشد (Growth hormone یا GH) است. تولید درون‌زاد این هورمون در غده‌ی هیپوفیز، بر بیشتر اندام‌ها نظیر قلب، به کمک عامل رشد شبیه انسولین ۱ (Insulin-like growth factor 1 یا IGF-1) اثر می‌گذارد (۶). مطالعات متعددی اثر این هورمون را در مطالعات حیوانی و

مقدمه

نارسایی قلبی، یک واقعه‌ی بالینی است که در نتیجه‌ی هر گونه مشکل قلبی که منجر به اختلال در پر شدن بطن‌ها یا کسر جهشی (Ejection fraction یا EF) می‌گردد، ایجاد می‌شود و یکی از شایع‌ترین عوارض مشاهده شده در بیماران بعد از وقایع ایسکمیک است (۱). شیوع آن در جوامع غربی بین ۱۲-۱ درصد و در جوامع آسیایی بین ۶/۷-۰/۵ درصد گزارش شده است (۴-۱). با وجود در دسترس بودن مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده‌ی آنژیوتانسین

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- متخصص قلب و عروق، مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات نارسایی قلب و مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، مرکز تحقیقات بازتوانی قلب، پژوهشکده‌ی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: yavari_be@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: بهزاد یآوری

Left anterior descending یا LAD) با تنها یک پلاک فعال که به طور موفقیت آمیز رفع گرفتگی شد و به دنبال آن، EF کمتر از ۴۰ درصد داشتند با تأیید توسط دو متخصص اکوکاردیوگرافی در زمان ترخیص، وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج از مطالعه، شامل دیابت ملیتوس وابسته به انسولین، بیماری‌های تنفسی به جز آسم، هر بیماری مزمن کبدی، هر بیماری کلیوی که منجر به کراتینین سرم بیش از ۲/۵ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و یا نرخ فیلتراسیون کلیوی کمتر از ۶۰ سی‌سی/دقیقه شود، فشار خون کنترل نشده در دوران ۴ هفته پس از ترخیص، هر گونه بیماری سیستمیک، هر گونه سابقه‌ی عفونت حاد یا استفاده از آنتی‌بیوتیک برای در مان آن عفونت بعد از ترخیص از بیمارستان، عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (Human immunodeficiency virus یا HIV)، دریافت کورتیکواستروئید یا الکل به طور منظم بعد از ترخیص از بیمارستان، هر گونه بیماری تیروئید یا شبکه، وجود هر گونه بیماری در سوابق بستگان درجه‌ی اول و یا والدین یا معاینه‌ی مثبت به نفع بدخیمی یا بیماری‌های عروق محیطی، هر گونه بیماری هماتولوژیک حتی آنمی فقر آهن، وجود مشکلات اسکلتی - عضلانی به جز استئوپروز و هر گونه بیماری قلبی مانند تنگی دریچه‌ای شدید، نارسایی دریچه‌ی شدید یا متوسط، هایپرتروفی بطنی و یا هر گونه بلوک قلبی بودند.

بعد از انتخاب جمعیت مطلوب، با استفاده از پرسش‌نامه‌ی مناسب که از قبل به منظور وارد کردن اطلاعات مربوط به بیماران قلبی - عروقی طراحی و تأیید شده بود و پس از بررسی‌های آزمایشگاهی طی ۴ هفته بعد از ترخیص، همراه با وجود LVEF کمتر از ۴۰ درصد که یک ماه بعد از سکته‌ی قلبی با استفاده از اکوکاردیوگرافی تشخیص داده شده بود، هر نفر توسط پژوهشگر اصلی طرح مورد مصاحبه قرار گرفت. روند مطالعه و مزایا و خطرات احتمالی توضیح داده شد و هر شخص زمان کافی برای تصمیم‌گیری و پرسیدن سؤالات تکمیل‌کننده داشت. در آخر، رضایت‌نامه‌ی کتبی توسط هر یک از شرکت‌کنندگان امضا شد. تمامی بیماران فارغ از عضویت در گروه مورد یا شاهد، به صورت منظم تحت درمان‌های بازتوانی قرار داشتند و داروهای مربوط به نارسایی قلبی را به طور یکسان دریافت می‌کردند و از این حیث تفاوتی بین دو گروه نبود.

مداخله‌ی مطالعه: اولین شرکت‌کننده در مطالعه، به طور تصادفی در یکی از گروه‌های هورمون رشد و یا گروه شاهد توسط اعداد تصادفی قرار گرفت؛ به این صورت که اگر اولین عدد فرد بود، شرکت‌کننده باید در گروه مورد (هورمون رشد) قرار می‌گرفت و اگر زوج بود، باید در گروه شاهد (دارونما) قرار می‌گرفت. تخصیص سایر افراد، به صورت متناوب به روش تصادفی‌سازی متعادل ۱:۱ انجام شد و از آن زمان، مداخله‌ی سه ماهه برای هر نفر شروع شد. گروه مورد،

انسانی روی CHF نشان داده است (۷-۱۰). برای مثال، Fazio و همکاران، نشان داده‌اند که تجویز GH برای بیماران مبتلا به CHF، می‌تواند به طور چشم‌گیری ظرفیت قلبی - عروقی و توان ورزشی را افزایش دهد (۱۰). همچنین، افزایش جرم بطن چپ و EF همراه با کاهش حجم سیستولیک در بطن چپ، بعد از دریافت پپتید آزاد کننده‌ی GH به نام Gherlin مشاهده شده است (۹). سایر مطالعات، تأثیر مثبت دریافت GH بر عملکرد عروقی و در شرایط جبران نشده را نیز نشان داده‌اند (۱۱-۱۲). با وجود نبود علت قاطع برای این اثرات، چند احتمال به عنوان علل این تأثیرات پیشنهاد شده‌اند که شامل حساسیت میوفیلامان‌های قلبی به کلسیم، کاهش نرخ آپوپتوز میوسیت‌های قلبی و کاهش مقاومت عروق محیطی است (۱۳، ۶). از سوی دیگر، برخی دیگر از تحقیقات ارتباط آماری معنی‌داری گزارش نکردند (۱۴، ۵). اضافه کردن GH به درمان نارسایی قلبی طبیعی، اثر چشم‌گیری بر برون‌ده سیستولیک و دیاستولیک یا کلاس عملکردی نشان نداده است (۵). درمان شش ماهه با GH در ۲۲ بیمار مبتلا به CHF به دنبال ایسکمی، پیشرفت قابل توجهی در عملکرد بطن چپ نشان نداده است (۱۴).

با توجه به وجود نتایج متناقض در رابطه با تأثیر هورمون رشد بر روی عملکرد قلبی تنها در دوره‌ی کوتاهی بعد از بروز سکته‌ی قلبی و ایجاد نارسایی حاصل از آن و نیز این موضوع که تجویز هورمون رشد ممکن است به عنوان یک راهبرد درمانی جدید برای کاهش شیوع و کمک به افزایش کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی استفاده شود، هدف از انجام این مطالعه، مشخص کردن کسر جهشی بطن چپ (Left ventricular ejection fraction یا LVEF)، ضخامت دیواره‌ی بین بطنی (Interventricular septum یا IVS) و دیواره‌ی خلفی بطن چپ بعد از تجویز سه ماهه‌ی هورمون رشد در مردان ایرانی دچار CHF در زمینه‌ی سکته‌ی قلبی در شریان کرونر قدامی نزولی بود.

روش‌ها

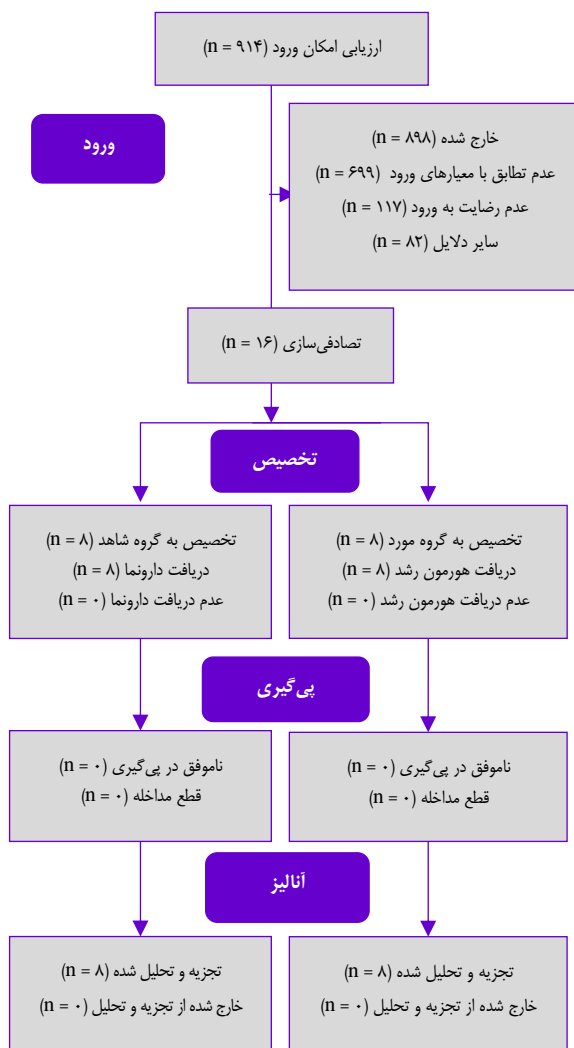
طراحی مطالعه: این مطالعه، یک مداخله‌ی بالینی دو سو کور تصادفی شده بود که از فروردین ۱۳۹۶ تا خرداد ۱۳۹۸ در مرکز قلب شهید چمران اصفهان (یکی از مراکز سطح سه قلب دولتی)، برای مقایسه‌ی نتایج بالینی تجویز سه ماهه‌ی هورمون رشد برای بیماران دچار CHF انجام شد. این مطالعه، توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۵۸۷۴ تأیید شد و در سامانه‌ی کارآزمایی‌های بالینی ایران، با کد IRCT201704083035N1 ثبت گردید.

جمعیت مورد مطالعه: مردان ایرانی سالم بدون هیچ گونه سابقه‌ی بیماری قلبی با محدودی سنی ۷۰-۴۰ سال، با اولین تجربه‌ی سکته‌ی قلبی در زمینه‌ی درگیری تنها یک رگ کرونر

$P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱۶ نفر به صورت تصادفی به دو گروه مورد (هورمون رشد) ($n = 8$) و گروه شاهد (دارونما) ($n = 8$) تقسیم شدند (شکل ۱).



شکل ۱. نمودار جریان مطالعه

یکی از اصلی‌ترین دلایل ریزش حجم نمونه، وجود معیارهای ورود و خروج وسیع جهت انتخاب افراد مورد مطالعه بود که دارای ویژگی‌های زمینه‌ای مشابه با یکدیگر باشند. همچنین، محدودیت منابع مالی نیز از جمله علل ریزش افراد بود. همه‌ی شرکت کنندگان به طور کامل دوره‌ی اجرای مطالعه را از فروردین ۱۳۹۶ تا خرداد ۱۳۹۸ و دوره‌ی سه ماهه‌ی پی‌گیری را به اتمام رساندند. ویژگی‌های کلی جمعیت مورد مطالعه در گروه‌های مختلف مداخله در ابتدا و انتهای دوره در جدول ۱ آمده است.

۵ میلی‌گرم هورمون رشد (Omnitrope® , Austria) به صورت تزریق زیر جلدی به طور یک روز در میان برای مدت ۳ ماه دریافت کردند. گروه شاهد، به همان میزان آب مقطر در سرنگ با مدت زمان و فواصل مشابه با گروه مورد و به صورت تزریق زیر جلدی و یک روز در میان دریافت کردند. برای به حداقل رساندن احتمال عدم استفاده از دارو، تمام تزریقات توسط پرسنل آموزش دیده انجام شد.

هر هفته، فشار خون و قند خون تصادفی برای هر بیمار اندازه‌گیری می‌شد و در صورت بروز هر گونه بیماری جدید شریان‌های کرونری و یا عوارض هورمون رشد شامل قند خون بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر، سندرم تونل کارپال، تاری دید و یا فشار خون کنترل نشده (به صورت وقوع فشار خون در بیماران بدون سابقه‌ی قبلی و یا فشار خون غیر قابل کنترل در افراد با سابقه‌ی بیماری فشار خون قبلی که داروی ضد فشار خون مصرف می‌کردند، تعریف شد)، افراد از مطالعه خارج و جهت درمان ارجاع می‌شدند. تنها گروهی که در این مطالعه کورسازی برای آن‌ها انجام نشده بود، پرستارانی بودند که هورمون رشد و یا دارونما را برای بیماران تزریق می‌کردند. هیچ کدام از پژوهشگران دست اندر کار در این مطالعه، اطلاعی از افراد گروه شاهد و مورد در هنگام جمع‌آوری اطلاعات و واکاوی داده‌ها نداشتند.

پیامدها: اصلی‌ترین هدف پژوهشگران از انجام مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی پیامدهای بالینی در نتیجه‌ی مصرف هورمون رشد بر روی IVS، LVEF و ضخیم شدن دیواره‌ی خلفی LV بود. بعد از اتمام دوره‌ی سه ماهه‌ی مداخله، اکوکاردیوگرافی دو بعدی و سه بعدی (Netherland 33 Phillips IE) به ترتیب برای اندازه‌گیری LVEF به روش Simpson و IVS و ضخامت دیواره‌ی خلفی LV استفاده شد و میانگین هر متغیر گزارش گردید.

حجم نمونه: با در نظر گرفتن فاصله‌ی اطمینان (Confidence interval یا CI) ۹۵ درصد و قدرت ۸۰ درصد به علاوه‌ی پراکندگی احتمالی ($P = 0/5$) و خطای مجاز (d) ۲۵ درصد، حجم نمونه‌ی مورد نیاز ۳۲ نفر و برای هر گروه ۱۶ نفر تخمین زده شد. در طی انجام مطالعه و به دنبال عدم وجود نمونه‌ی کافی به علت معیارهای خروج وسیع و شرایط اقتصادی، مجموع تعداد حجم نمونه به ۱۶ نفر و برای هر گروه، به ۸ نفر کاهش یافت.

واکاوی آماری: داده‌های کمی گسسته و پیوسته به ترتیب با استفاده از فراوانی و درصد و نیز میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. آزمون χ^2 برای تحلیل داده‌های کیفی استفاده شد. برای مقایسه‌ی داده‌های کمی، آزمون‌های t و Mann-Whitney در صورت طبیعی بودن و یا نبودن توزیع متغیرها مورد استفاده قرار گرفت. تمام تحلیل‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ تحلیل شدند و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد و

جدول ۱. ویژگی‌های شرکت کنندگان در مطالعه در گروه‌های مورد و شاهد در بدو مطالعه

متغیر	گروه مورد (تعداد = ۸) میانگین ± انحراف معیار	گروه شاهد (تعداد = ۸) میانگین ± انحراف معیار	مقدار P
سن (سال)	۵۶/۲ ± ۲/۱	۵۱/۷ ± ۳/۲	۰/۲۱۰
BMI (کیلوگرم/مترمربع)	۲۵/۲ ± ۴/۶	۲۴/۹ ± ۴/۸	۰/۶۴۰
فشار خون (میلی متر جیوه)	۱۲۸/۴ ± ۱۰/۲	۱۲۶/۷ ± ۹/۹	۰/۰۹۰
	۷۸/۲ ± ۵/۴	۸۰/۳ ± ۶/۱	
	درصد	درصد	
سطح تحصیلات (≤ دپلم)	۸۷/۵	۱۰۰	۰/۹۳۰
شغل	۶۲/۵	۵۰	۰/۴۸۰
	۳۷/۵	۵۰	
	۱۰۰	۱۰۰	۰/۱۸۰
	۱۰۰	۱۰۰	
	۱۰۰	۱۰۰	
	۱۰۰	۱۰۰	
	۱۰۰	۱۰۰	
	۱۰۰	۱۰۰	

BMI: Body mass index; ACEI: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARB: Angiotensin-receptor blockers; COX-inhibitor: Cyclooxygenase inhibitor; HMG-CoA: β-Hydroxy β-methylglutaryl-CoA

بحث

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی ارتباط میان تجویز هورمون رشد و عملکرد و ضخامت بطن چپ در بیماران ایرانی مبتلا به نارسایی قلبی در زمینه‌ی انفارکتوس LAD با یک پلاک فعال بود. یافته‌های این مطالعه، نشان داد که تزریق سه ماهه‌ی هورمون رشد با افزایش معنی داری در LVEF در مقایسه با گروه شاهد در ارتباط بوده است و می‌تواند به علت کاهش کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و ایجاد بار اقتصادی ناشی از این بیماری، در این افراد استفاده شود.

یافته‌های این مطالعه، با یافته‌های برخی از مطالعات پیشین به ویژه در رابطه با LVEF هم‌خوانی دارد (۱۷-۱۶، ۱۲، ۹). برای مثال، Napoli و همکاران، مطالعه‌ای انجام دادند تا ارتباط میان تجویز هورمون رشد و پیامدهای قلبی را ارزیابی کنند. آن‌ها ۱۰ فرد مبتلا به نارسایی قلبی و پایدار از نظر شرایط بالینی با LVEF کمتر از

جدول ۲، اطلاعات توزیع پیامدهای قلبی - عروقی در زمان اولیه و سه ماه بعد از شروع مطالعه را بر مبنای گروه مورد و شاهد نشان داده است.

LVEF، به طور معنی داری در گروه مورد، در سه ماهه‌ی اول پس از شروع مداخله (۴۳/۸۰ ± ۴/۶۰) نسبت به بدو ورود به مطالعه (۳۲/۰۰ ± ۳/۸۰) افزایش یافت (P = ۰/۰۰۲). ارتباط معنی داری میان سایر پیامدهای قلبی شامل IVS و یا ضخامت دیواره‌ی خلفی بطن چپ در گروه مورد و گروه شاهد یافت نشد.

علاوه بر این، داده‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سه ماه بعد از تزریق هورمون رشد، افراد گروه مورد (۴۳/۸۰ ± ۴/۶۰) در مقایسه با گروه شاهد (۳۳/۱۴ ± ۴/۸۴)، به طور معنی داری LVEF افزایش یافته‌ای داشتند (P = ۰/۰۰۳). هیچ یک از شرکت کنندگان در گروه‌های مورد و شاهد، هیچ عارضه‌ی جانبی در طی این مطالعه تجربه نکردند.

جدول ۲. توزیع پیامدهای قلبی - عروقی در بدو مطالعه و ۳ ماه بعد از شروع مطالعه در گروه‌های مورد و شاهد

P#	P	گروه شاهد (n = ۸)			گروه مورد (n = ۸)		
		P*	بعد از سه ماه	بدو مطالعه	P*	بعد از سه ماه	بدو مطالعه
۰/۰۰۳	۰/۹۵۰	۰/۲۵۰	۳۳/۱۴ ± ۴/۸۴	۳۱/۸۶ ± ۴/۱۸	۰/۰۰۲	۴۳/۸۰ ± ۴/۶۰	۳۲/۰۰ ± ۳/۸۰
۰/۲۸۰	۰/۰۷۰	۰/۱۰۰	۸/۱۴ ± ۱/۸۶	۷/۵۷ ± ۱/۸۱	۰/۷۰۰	۹/۲۰ ± ۱/۰۹	۹/۴۰ ± ۱/۱۴
۰/۸۲۰	۰/۶۲۰	۰/۹۹۰	۸/۸۶ ± ۰/۹۰	۸/۸۶ ± ۱/۲۱	۰/۳۷۰	۹/۰۰ ± ۱/۲۲	۹/۲۰ ± ۱/۰۹

* مقدار P بین بدو مطالعه و بعد از سه ماه؛ مقدار P بین گروه مورد و شاهد در بدو مطالعه؛ # مقدار P بین گروه مورد و شاهد بعد از سه ماه مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

روزانه تزریق می‌شد. بعد از سه ماه، نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که بهبودی چشم‌گیری در عملکرد قلبی رخ نداده است. یافته‌های مطالعه‌ی آن‌ها با توجه به حجم نمونه و تزریق روزانه‌ی هورمون رشد باید محتاطانه تفسیر شود (۵).

نتایج یک مداخله‌ی بالینی دو سو کور تصادفی شده بر روی ۱۹ بیمار مبتلا به نارسایی قلبی احتقانی با LVEF کمتر از ۳۰ درصد نشان داد که درمان ۸ هفته‌ای با ۰/۰۳ واحد/کیلوگرم هورمون رشد به صورت روزانه، بهبودی معنی‌داری در LVEF در مقایسه با گروه شاهد به همراه نداشته است. احتمال می‌رود نتایج این مطالعه، به واسطه‌ی دوره‌ی درمان کوتاه و تزریق دارو با دز پایین، تحت تأثیر قرار گرفته است (۱۸).

در مطالعه‌ی دیگری، ۲۰ بیمار مبتلا به نارسایی قلبی مزمن بعد از ایسکمی (۴۰ درصد < LVEF) به دو گروه مساوی دریافت‌کننده‌ی هورمون رشد و دارونما تقسیم و برای مدت ۶ ماه پی‌گیری شدند. نتیجه آن شد که با وجود احساس بهبودی توسط بیماران، اضافه کردن هورمون رشد به درمان‌های مرسوم نارسایی قلبی، عملکرد قلب را بهبود نبخشید. تزریق توسط خود بیماران، ممکن است بر نتایج مطالعه، به ویژه با در نظر گرفتن مدت درمان طولانی، اثرگذار بوده باشد (۱۹).

Smit و همکاران، ۲۲ بیمار با میانگین سنی ۶۴ سال و با تشخیص نارسایی قلبی ایسکمیک با ۴۰ درصد < LVEF را مورد مطالعه قرار دادند؛ به طوری که گروه دریافت‌کننده‌ی هورمون رشد، بدون کورسازی تحت درمان قرار گرفتند. دارو توسط خود آن‌ها به صورت زیر جلدی، روزانه با تیتراسیون در طول مدت ۶ ماه تزریق شد که در نهایت به دز ۲ واحد بین‌المللی رسید. آن‌ها دریافتند که LVEF با تجویز هورمون رشد به طور معنی‌داری مرتبط نبود. مزمن بودن طول نارسایی قلبی و طراحی بدون کورسازی مداخله، می‌تواند بر تفسیر بالقوه‌ی آن‌ها از نتایج تأثیرگذار بوده باشد (۱۴).

یکی از مهم‌ترین نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر، پی‌گیری سه ماهه بدون از دست دادن نمونه و یا عوارض جانبی دارو می‌باشد. همچنین، معیارهای خروج وسیعی برای انتخاب بیماران با بیشترین امکان شبیه‌سازی ویژگی‌ها در هر دو گروه مورد و شاهد تعریف شد. تزریق هورمون رشد توسط افراد آموزش دیده جهت کاهش تورش به دنبال تزریق توسط خود فرد به صورت یک روز در میان انجام شد. مشاهده شد که این روش، از روش تزریق روزانه بهتر است؛ چرا که غلظت ضربانی هورمون رشد پلازما، تولید IGF-1 در سلول‌های قلبی را بیشتر تحریک می‌کند (۲۰). به هر صورت، این مطالعه بدون محدودیت نبود. در این مطالعه، میزان IGF-1 برای تأیید تزریق هورمون رشد اندازه‌گیری نشد، اما روشی که استفاده شد و در آن

۳۵ درصد (گروه مورد) را تحت تزریق Gherlin (۲ میکروگرم/کیلوگرم) دو بار در روز از طریق درون رگی برای مدت سه هفته‌ی کامل قرار دادند. همچنین، آن‌ها ۸ نفر مشابه را به صورت غیر تصادفی به عنوان گروه شاهد در نظر گرفتند. یافته‌های مطالعه‌ی آنان نشان داد که درصد LVEF در گروه مورد در پایان مداخله (۳۱/۰۰ ± ۰/۰۲) نسبت به بدو ورود (۲۷/۰۰ ± ۰/۰۲)، به طور چشم‌گیری افزایش یافت ($P < ۰/۰۵۰$) (۱۱).

همچنین، یک متاآنالیز توسط Le و همکاران انجام شد که نشان داد میان درمان با هورمون رشد در نارسایی قلبی مزمن و افزایش بیشتر متغیرهای قلبی نظیر LVEF (۱/۷۴ ± ۵/۱۰، $P < ۰/۰۵۰$)، IVS (۰/۴۳ ± ۰/۵۵ میلی‌متر، $P < ۰/۰۰۱$) و ضخامت دیواره‌ی خلفی بطن چپ (۰/۴۴ ± ۱/۰۱ میلی‌متر، $P < ۰/۰۱۰$) ارتباط وجود دارد (۱۶).

حتی در درمان کوتاه مدت با هورمون رشد نیز بهبودی LVEF مشاهده شده است. در یک مطالعه، ۲۰ بیمار پایدار از نظر بالینی مبتلا به نارسایی قلبی به علت بیماری‌های شریان کرونر به صورت تصادفی در دو گروه دز پایین و دز بالای هورمون رشد قرار گرفتند. گروه اول، روزانه ۵ میکروگرم/کیلوگرم برای ۴ روز اول و ۱۰ میکروگرم/کیلوگرم برای ۴ روز بعدی دریافت کردند. گروه دوم نیز مشابه گروه اول، ۱۰ میکروگرم/کیلوگرم و ۲۰ میکروگرم/کیلوگرم دریافت کردند. نتایج نشان داد که متابولیت‌های فعال ایجاد شده به دنبال تزریق ۱۰ میکروگرم/کیلوگرم هورمون رشد به صورت روزانه، با افزایش LVEF ارتباط دارد ($r = ۰/۵۹$, $P = ۰/۰۰۶$) (۱۷).

علاوه بر این، تجویز هورمون رشد در شرایط حاد نارسایی قلبی (Acute decompensated heart failure) با نتایج بهتری همراه است. تعداد ۶ نفر بیمار مبتلا به نارسایی قلبی مزمن احتقانی به علت ایسکمی، اتساع با منشأ ناشناخته و کاردیومیوپاتی شامل ۴ مرد و ۲ زن با میانگین سن ۵۱ سال وارد مطالعه شدند و به صورت روزانه ۸ واحد بین‌المللی هورمون رشد زیر جلدی برای میانگین ۲۶ روز دریافت کردند. یافته‌های نهایی مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که درصد LVEF به طور معنی‌داری از میانگین ۲۳ درصد به ۲۸ درصد افزایش یافت ($P < ۰/۰۰۷$) (۱۲).

از طرف دیگر، نتایج سایر مطالعات، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مغایرت دارد (۱۹-۱۸، ۱۴، ۵). Isgaard و همکاران، مطالعه‌ای بر روی ۲۲ نفر از بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در زمینه‌ی کاردیومیوپاتی متسع با منشأ ناشناخته، بیماری‌های ایسکمیک قلبی و یا جراحی دریچه‌ای انجام دادند. همه‌ی شرکت‌کنندگان در این مداخله، هورمون رشد با دز هفتگی آغازین ۰/۱ واحد بین‌المللی/کیلوگرم برای هفته‌ی اول و سپس، ۰/۲۵ واحد بین‌المللی/کیلوگرم برای هفته‌های بعدی دریافت کردند که به صورت

یک روش ایمن در افرادی که از نارسایی قلبی در مدت کوتاه بعد از حمله‌ی ایسکمیک رنج می‌برند، مفید باشد. با توجه پایین بودن حجم نمونه، نتایج این مطالعه قابل تعمیم به جامعه نیست و تنها نسبت به افراد واجد ملاک‌های ورود به این مطالعه قابل تعمیم می‌باشد. از این رو، انجام مطالعات مداخله‌ای تصادفی شده با حجم نمونه‌ی کافی برای تأیید این ارتباط توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام کسانی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند سپاسگزاری می‌گردد.

افراد آموزش دیده تزریق را به عهده داشتند، می‌تواند این محدودیت را کاهش دهد. همچنین، در این مطالعه، تنها مردان دچار نارسایی قلبی در زمینه‌ی حملات ایسکمیک مورد مطالعه قرار گرفتند. بنابراین، لازم است تعمیم یافته‌های این مطالعه، به جمعیت جنس مخالف و بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در سایر زمینه‌ها، با احتیاط صورت گیرد. محدودیت‌های منابع مالی که منجر به کوچکی حجم نمونه شد نیز می‌تواند به عنوان یکی از نقاط ضعف این مطالعه در نظر گرفته شود. نتیجه‌ی کلی این که تزریق ۳ ماهه‌ی هورمون رشد در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بعد از حملات سکته‌ی قلبی با افزایش درصد LVEF ارتباط دارد. در نتیجه، این مدل درمان شاید بتواند به عنوان

References

- McMurray JJ, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2002; 4(Supplement D): D50-D58.
- Lam CSP. Heart failure in Southeast Asia: Facts and numbers. *ESC Heart Fail* 2015; 2(2): 46-9.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113(6): 646-59.
- Chong AY, Rajaratnam R, Hussein NR, Lip GY. Heart failure in a multiethnic population in Kuala Lumpur, Malaysia. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(4): 569-74.
- Isgaard J, Bergh CH, Caidahl K, Lomsky M, Hjalmarson A, Bengtsson BA. A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19(11): 1704-11.
- Isgaard J, Bergh CH. Clinical potential of growth hormone in the treatment of congestive heart failure. *BioDrugs* 1999; 12(4): 245-50.
- Kinugawa S, Tsutsui H, Ide T, Nakamura R, Arimura K, Egashira K, et al. Positive inotropic effect of insulin-like growth factor-1 on normal and failing cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 1999; 43(1): 157-64.
- Cittadini A, Isgaard J, Monti MG, Casaburi C, Di GA, Serpico R, et al. Growth hormone prolongs survival in experimental postinfarction heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2154-63.
- Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110(24): 3674-9.
- Fazio S, Palmieri EA, Affuso F, Cittadini A, Castellano G, Russo T, et al. Effects of growth hormone on exercise capacity and cardiopulmonary performance in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11): 4218-23.
- Napoli R, Guardasole V, Matarazzo M, Palmieri EA, Oliviero U, Fazio S, et al. Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1): 90-5.
- Bocchi E, Moura L, Guimaraes G, Conceicao Souza GE, Ramires JA. Beneficial effects of high doses of growth hormone in the introduction and optimization of medical treatment in decompensated congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 110(3): 313-7.
- Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: An update on a topic at heart. *Endocrine* 2015; 48(1): 25-35.
- Smit JW, Janssen YJ, Lamb HJ, van der Wall EE, Stokkel MP, Viergever E, et al. Six months of recombinant human GH therapy in patients with ischemic cardiac failure does not influence left ventricular function and mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4638-43.
- Gu X, Xie Y, Gu J, Sun L, He S, Xu R, et al. Repeated intracoronary infusion of peripheral blood stem cells with G-CSF in patients with refractory ischemic heart failure--a pilot study. *Circ J* 2011; 75(4): 955-63.
- Le CP, Hittinger L, Chanson P, Montagne O, Macquin-Mavier I, Maison P. Cardiac effects of growth hormone treatment in chronic heart failure: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 180-5.
- Osterziel KJ, Blum WF, Strohm O, Dietz R. The severity of chronic heart failure due to coronary artery disease predicts the endocrine effects of short-term growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4): 1533-9.
- Acevedo M, Corbalan R, Chamorro G, Jalil J, Nazzari C, Campusano C, et al. Administration of growth hormone to patients with advanced cardiac heart failure: Effects upon left ventricular function, exercise capacity, and neurohormonal status. *Int J Cardiol* 2003; 87(2-3): 185-91.
- Spallarossa P, Rossettin P, Minuto F, Caruso D, Cordera R, Battistini M, et al. Evaluation of growth hormone administration in patients with chronic heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 84(4): 430-3.
- Isgaard J, Carlsson L, Isaksson OG, Jansson JO. Pulsatile intravenous growth hormone (GH) infusion to hypophysectomized rats increases insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid in skeletal tissues more effectively than continuous GH infusion. *Endocrinology* 1988; 123(6): 2605-10.

Comparative Study of the Effect of Growth Hormone on Left Ventricular Ejection Fraction and Thickness among Patients Suffering from Ischemic Heart Failure: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial Study

Afshin Amirpour¹, Reihaneh Zavar¹, Behzad Yavari², Mehrbod Vakhshoori³, Masoumeh Sadeghi⁴

Original Article

Abstract

Background: Based on the previous studies, stem cells have been proved to be activated within 4 weeks after myocardial infarction (MI) by growth hormone (GH). In this study, we aimed to assess the relation of 3 months of GH prescription on left ventricular ejection fraction (LVEF), and thickness of interventricular septum (IVS) and posterior left ventricle (LV) among Iranian individuals suffering from heart failure because of their first MI attack.

Methods: 16 clinically stable patients with history of MI suffering from heart failure with LVEF < 40% were eligible for enrollment in this randomized clinical trial study. They were randomly assigned to groups receiving 5 mg subcutaneous GH (n = 8) or placebo (n = 8) with injections done each other day for 3 months. Cardiac outcomes including LVEF, and thickness of IVS and posterior LV were assessed at the end of the intervention.

Findings: LVEF was remarkably increased by three months started from baseline of 32 ± 3.80 percent in patients receiving GH to 43.80 ± 4.60 percent ($P = 0.002$). Moreover, LVEF was significantly higher in participants receiving GH (43.80 ± 4.60 percent) compared with placebo group (33.14 ± 4.84 percent) at the end of trial ($P = 0.003$). IVS or posterior LV wall thickness failed to prove any considerable associations in GH or placebo groups.

Conclusion: Our outcomes revealed that GH administration was associated with raised LVEF function among the patients with heart failure due to MI attack.

Keywords: Heart failure, Myocardial infarction, Growth hormone

Citation: Amirpour A, Zavar R, Yavari B, Vakhshoori M, Sadeghi M. Growth Hormone Effects on Left Ventricular Ejection Fraction and Thickness among Patients Suffering from Ischemic Heart Failure: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. J Isfahan Med Sch 2019; 37(536): 869-75.

1- Associate Professor, Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Cardiologist, Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- General Practitioner, Heart Failure Research Center AND Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Cardiac Rehabilitation Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Behzad Yavari, Email: yavari_be@yahoo.com