

بررسی تأثیر اسپرونولاکتون بر کنترل پرفشاری خون ریوی در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی

محمد امامی^۱، مرتضی آبدار اصفهانی^۲، کورش نیکنام^۳، علی مهربانی کوشکی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعه‌ی حاضر، با هدف تعیین تأثیر اسپرونولاکتون در میزان کنترل پرفشاری خون ریوی در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی مراجعه کننده به بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید چمران اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۸۰ بیمار مبتلا به انسداد مزمن ریوی در دو گروه ۴۰ نفره توزیع شدند. گروه مورد، اسپرونولاکتون با دز ۲۵ میلی‌گرم دریافت کردند و گروه شاهد، درمان معمول انجام شد و اسپرونولاکتون تجویز نشد. تمام بیماران، در بدو شروع و شش ماه بعد از شروع درمان، تحت اکوکاردیوگرافی و اسپرومتری قرار گرفتند و تغییرات پارامترهای اسپرومتری و اکوکاردیوگرافی در دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین فشار خون ریوی در قبل از درمان در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب $6/90 \pm 38/83$ و $8/00 \pm 39/65$ میلی‌متر جیوه بود ($P = 0/560$). این میانگین در ۶ ماه بعد از درمان در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب به $6/12 \pm 21/73$ و $7/42 \pm 24/50$ میلی‌متر جیوه رسید ($P = 0/080$). اختلاف میانگین فشار خون ریوی قبل و بعد از مداخله در گروه شاهد $5/20 \pm 25/40$ و در گروه مورد $5/20 \pm 27/60$ میلی‌متر جیوه بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین، بهبودی شاخص‌های اسپرومتری و اکوکاردیوگرافی در این دو گروه اختلاف معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، مصرف اسپرونولاکتون در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی تأثیر معنی‌داری در کاهش فشار خون ریوی، شاخص‌های اسپرومتری و اکوکاردیوگرافی ندارد و لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

واژگان کلیدی: بیماری انسدادی مزمن ریوی، اسپرونولاکتون، فشار خون ریوی

ارجاع: امامی محمد، آبدار اصفهانی مرتضی، نیکنام کورش، مهربانی کوشکی علی. بررسی تأثیر اسپرونولاکتون بر کنترل پرفشاری خون ریوی در

بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۲): ۱۳۳۵-۱۳۳۹

رسید (۴).

مکانیسم عملکرد این بیماری، با افزایش هوای مرده، مقاومت راه‌های هوایی و التهاب پارانشیم ریوی همراه است (۵). تنگی نفس و سرفه‌ی مزمن، از نشانه‌های گسترش این بیماری است. شیوع COPD، با افزایش سن رابطه‌ی مستقیمی دارد و هر چند در هر دو جنس مشاهده می‌شود، اما میزان شیوع آن در مردان از زنان بیشتر است (۷-۵). بیماری مزمن تنفسی، به تدریج پیشرفت می‌کند و در دراز مدت منجر به کاهش توانایی جسمی، روانی، اجتماعی و اقتصادی می‌شود (۹-۸).

مقدمه

بیماری انسدادی مزمن ریوی (Chronic obstructive pulmonary disease یا COPD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تنفسی و از معضلات سلامت عمومی است که با ناتوانی و مرگ و میر بالا و تحمیل هزینه‌های اقتصادی بر جامعه همراه می‌باشد. این بیماری، چهارمین علت مرگ و میر در ایالات متحده‌ی امریکا و پنجمین علت مرگ و میر در جهان است و سالانه یکصد هزار نفر را به کام مرگ می‌کشاند (۳-۱). پیش‌بینی‌ها نشان می‌دهد تا سال ۲۰۲۰، به علت افزایش میزان آلودگی‌های محیطی، این بیماری به رتبه‌ی سوم نیز خواهد

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- اپیدمیولوژیست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: علی مهربانی کوشکی

روش‌ها

این مطالعه، یک پژوهش کارآزمایی بالینی دو سو کور بود که در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ بر روی بیماران مبتلا به بیماری انسدادی ریوی مبتلا به پرفشاری خون ریوی مراجعه کننده به بیمارستان های الزهرا (س) و شهید چمران اصفهان انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل ابتلا به بیماری انسدادی مزمن ریبه، ابتلا به پرفشاری خون ریوی با عدم تغییر در شرایط بالینی طی چهار هفته‌ی گذشته یا عدم دریافت داروی جدیدی جهت کنترل بیماری، سن بالاتر از ۱۸ سال، میانگین فشار شریان ریوی بیشتر از ۲۵ در حال استراحت و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، بیماران با شواهد نارسایی شدید عملکرد بطن چپ در اکوکاردیوگرافی، وجود یافته‌های بالینی از نارسایی بطن راست مانند ادم اندام تحتانی، آسیت و افزایش Jugular venous pressure (JVP)، وجود شواهد مبنی بر سیروز، پورتال پرفشاری خون، آسیت، انسفالوپاتی کبدی و واریس مرتبط با سیروز بیماران، وجود هر گونه عفونت زمینه‌ای نظیر هپاتیت B و C، Human immunodeficiency virus (HIV)، دریافت اسپیرنولاکتون یا Eplerenone در یک ماه قبل از شروع مطالعه، وجود یافته‌های مبنی بر حساسیت به اسپرنولاکتون و وجود حاملگی یا شیردهی (رد کردن حاملگی احتمالی در تمام بیماران خانم)، بیماری نارسایی کلیوی مزمن $\text{Glomerular filtration rate} < 50$ مترمربع سطح بدن/دقیقه/میلی لیتر (GFR)، پتاسیم سرم بیشتر از ۵ میلی اکی‌والان/لیتر و سابقه‌ی استفاده از داروهای Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)، Drosiprone-containing oral contraceptives و Sparing diuretics و Ca channel blockers وارد مطالعه نشدند. به علاوه، تغییر طرح درمانی بیمار، انصراف فرد از ادامه‌ی شرکت در طرح، بروز حساسیت به اسپرنولاکتون، فوت بیمار قبل از اتمام مداخله و عدم مراجعه‌ی بیمار در پی گیری‌های بعدی به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

نمونه‌گیری به روش آسان انجام شد و حجم نمونه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو میانگین و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار $\text{Pulmonary artery pressure (PAP)}$ که حدود ۱/۶۷ در نظر گرفته شد و همچنین، حداقل تفاوت معنی دار بین دو گروه مورد و شاهد که به میزان ۰/۸ منظور گردید، به تعداد ۳۳ نفر در هر گروه برآورد شد که با احتساب ریزش نمونه‌ها، ۴۰ بیمار در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند.

روش کار بدین صورت بود که پس از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه و همچنین، اخذ رضایت‌نامه‌ی آگاهانه، در ابتدا

COPD، می‌تواند به پرفشاری خون ریوی و کورپولمونال منجر گردد (۱۰). پرفشاری خون ریوی عبارت از افزایش پایدار فشار شریان ریوی (Pulmonary arterial pressure یا PAD) بیشتر از ۲۵ میلی‌متر جیوه در حالت استراحت (به طور طبیعی ۲۰-۱۰ میلی‌متر جیوه) یا افزایش بیش از ۳۰ میلی‌متر جیوه در حالت فعالیت (به طور طبیعی ۳۰-۲۰ میلی‌متر جیوه) است.

عوامل مختلفی در ایجاد افزایش مقاومت و فشار عروقی ریه نقش دارند که می‌توان مواردی نظیر هیپوکسی حبابچه‌ای، اسیدوز مزمن، احتباس آب و سدیم، تخریب بستر عروقی و محدود شدن توانایی دریافت جریان خون توسط عروق ریه را نام برد. در مطالعات اخیر، اختلال در برخی کانال‌های پتاسیمی و نقص در جابه‌جایی پتاسیم توسط این کانال‌ها و ترشحات پلاکتی را در بروز این عوامل دخیل دانسته‌اند و بیان شده است که این عوامل، باعث تغییر در ساختمان عروق (Remodeling) و افزایش مقاومت عروق ریوی و افزایش فشار ریوی و در نهایت هیپرتروفی و نارسایی بطن راست می‌گردد. همچنین، در مطالعات اخیر، از جمله مطالعه‌ی Maron و همکاران که بر روی ۲۵ بیمار مبتلا به پرفشاری خون در مقایسه با گروه شاهد انجام شد، نشان دادند که سطح پلاسمایی آلدوسترون در بیماران مبتلا به پرفشاری خون ریوی در مقایسه با گروه شاهد بیشتر است و آلدوسترون در این بیماران، می‌تواند در بروز افزایش نفوذپذیری عروقی و Pulmonary arterial hypertension (PAH) مؤثر باشد (۱۶-۱۱).

هدف از درمان COPD، برطرف کردن اختلال قلبی یا ریوی است و درمان شامل اکسیژن‌درمانی مناسب، محدودیت مایعات، استفاده از آزدیلاتورهای مانند کلسیم بلوکرها شامل نیفیدپین و دپلتیازم و در موارد شدید، پیوند قلبی-ریوی است (۱۷-۱۶)، اما هیچ کدام از این داروها، نتوانسته است سیر پیشرفت بیماری را به خوبی کنترل کند و همواره درمان این بیماران یکی از مسایل مورد توجه محققان بوده است. از جمله درمان‌هایی که به تازگی با توجه به مکانیسم‌های شناخته شده و مؤثر در این بیماری مورد توجه محققان قرار گرفته است، داروهای آنتاگونیست مینرالوکورتیکوئیدها و آلدوسترون است که اسپرنولاکتون یکی از این داروها می‌باشد.

از این رو، با توجه به مکانیسم‌های شناخته شده در تأثیر آلدوسترون در بیماران مبتلا به پرفشاری خون ریوی، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر اسپرنولاکتون در میزان کنترل پرفشاری خون ریوی در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی ریوی مراجعه کننده به بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید چمران در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ به انجام رسید.

۳۸ بیمار در گروه شاهد با میانگین سنی $54/40 \pm 16/20$ سال و میانگین BMI برابر $24/67 \pm 4/50$ کیلوگرم بر مترمربع انجام گرفت. دو گروه از نظر سن ($P = 0/440$) و BMI ($P = 0/500$) اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند.

در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه آمده است. بر حسب نتایج به دست آمده، توزیع سن و میانگین پاکت/سال سیگار مصرفی در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه

متغیر	گروه مورد (n = 36)	گروه شاهد (n = 38)	مقدار P
سن	زیر ۵۰ سال ۱۶ (۴۰/۰)	۱۵ (۴۰/۵)	۰/۹۶۰
	۵۰ سال و بیشتر ۲۴ (۶۰/۰)	۲۲ (۵۹/۷)	
شاخص	کم وزن ۳ (۸/۳)	۴ (۱۰/۵)	۰/۹۶۰
توده‌ی	طبیعی ۱۷ (۴۷/۲)	۱۹ (۵۰/۰)	
بدنی	اضافه وزن ۱۰ (۲۷/۸)	۱۰ (۲۶/۳)	
	چاق ۶ (۱۶/۷)	۵ (۱۳/۲)	

کلیه‌ی مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

در جدول ۲، توزیع متغیرهای اسپیرومتری در قبل و بعد از مداخله در دو گروه آمده است. بر حسب این جدول، پارامترهای Forced vital capacity و Forced expiratory volume 1 (FEV1) در قبل و بعد از درمان در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین، نسبت FEV1/FVC در قبل از درمان در بین دو گروه متفاوت نبود، اما در بعد از درمان، اختلاف دو گروه معنی‌دار شد ($P = 0/032$). دو شاخص Forced expiratory flow (FEF) و Peak expiratory flow (PEF 25-75) نیز در قبل و بعد از درمان در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. از طرف دیگر، بر حسب آزمون Paired t، پارامتر FEV1 در گروه دریافت‌کننده‌ی اسپیرونولاکتون به طور معنی‌داری بهبود پیدا کرد، اما در گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری بین قبل و بعد از درمان مشاهده نشد. پارامتر FVC و نسبت FEV1/FVC نیز در بعد از درمان در هر دو گروه به طور معنی‌داری بهبود پیدا کرد. شاخص PEF در گروه مورد اختلاف معنی‌داری پیدا نکرد، اما در گروه شاهد، اختلاف قبل و بعد از مداخله معنی‌دار بود. شاخص FEF 25-75 نیز در بعد از درمان در هیچ گروهی تفاوت معنی‌داری پیدا نکرد.

از طرف دیگر، بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، تنها میانگین تغییرات FEV1/FVC و PEF در دو گروه اختلاف معنی‌داری پیدا کرد و روند تغییرات سایر پارامترها در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

از تمام بیماران شرح حال گرفته و معاینات فیزیکی لازم انجام گردید. سپس، همه‌ی بیماران تحت اسپیرومتری قرار گرفتند. آن‌گاه توسط یک متخصص قلب-فلوشیپ اکوکاردیوگرافی، تحت اکوکاردیوگرافی ترانس‌توراسیک (Transthoracic echocardiography) قرار گرفتند و یافته‌های مربوط به هر بیمار به همراه اطلاعات دموگرافیک و بالینی در فرم جمع‌آوری اطلاعات هر بیمار ثبت گردید.

بیماران به روش تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه مورد و شاهد توزیع شدند. نحوه‌ی کورسازی به این صورت بود که بیمار از نوع داروی دریافتی بی‌اطلاع بود و همچنین، پزشک معاینه‌کننده و انجام دهنده‌ی اکوکاردیوگرافی از نوع داروی دریافتی بیماران بی‌اطلاع بودند.

در گروه مورد، برای بیماران اسپیرونولاکتون با دز ۲۵ میلی‌گرم یک بار در روز شروع شد و در صورت تحمل، در هفته‌ی ۸ تا دز ۵۰ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یافت. در گروه شاهد، برای بیماران درمان معمول انجام شد و اسپیرونولاکتون تجویز نشد.

تمام بیماران، شش ماه بعد از شروع درمان بار دیگر توسط همان متخصص قلب-فلوشیپ اکوکاردیوگرافی، تحت اکوکاردیوگرافی در نماهای Apical 4 chambers با Continuous wave doppler و همچنین، نماهای Basal short axis و Subcostal قرار گرفتند. همچنین، تمام بیماران تحت اسپیرومتری با دستگاه اسپیرومتری ZAN07020 آلمان قرار گرفتند. ضمن این که میزان رضایتمندی بیماران در پایان مطالعه، با استفاده از معیار رتبه‌ای در ۵ سطح خیلی کم، کم، متوسط، خوب و خیلی خوب مورد ارزیابی قرار گرفت.

داده‌های جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) وارد شد و با استفاده از آزمون‌های آماری Paired t، Independent t، Repeated measures ANOVA، χ^2 و Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۰ بیمار مبتلا به COPD مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید چمران اصفهان، در دو گروه ۴۰ نفره‌ی مورد (دریافت‌کننده‌ی اسپیرونولاکتون) و شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. در طی مدت پی‌گیری، ۴ نفر از گروه مورد و ۲ نفر از گروه شاهد به علت عدم مصرف و یا مصرف نامرتب دارو، مراجعه به مراکز دیگر و تغییر طرح درمان و عدم مراجعه جهت اسپیرومتری و اکوکاردیوگرافی از مطالعه خارج شدند و در نهایت، تجزیه و تحلیل اطلاعات، بر روی ۳۶ بیمار دریافت‌کننده‌ی اسپیرونولاکتون با میانگین سنی $51/70 \pm 13/80$ سال و میانگین شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) $25/40 \pm 4/63$ کیلوگرم بر مترمربع و

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار پارامترهای اسپرومتری در قبل و بعد از مداخله در دو گروه

متغیر	زمان	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P*
FEV1 (درصد)	قبل از مداخله	۶۲/۴۵ ± ۱۹/۳۲	۸۲/۹ ± ۱۷/۰۸	۰/۲۶۰
	بعد از مداخله	۹۵/۴۹ ± ۱۶	۹۱/۷۸ ± ۲۱/۶۳	۰/۴۰۰
FVC (لیتر)	قبل از مداخله	۱/۲۲ ± ۰/۴۱	۱/۲۳ ± ۰/۵۹	۰/۸۹۰
	بعد از مداخله	۲/۰۰ ± ۰/۷۲	۲/۰۸ ± ۰/۶۷	۰/۶۰۰
FEV1/FVC (درصد)	قبل از مداخله	۷۰/۹۵ ± ۱۵/۲۲	۷۳/۴۵ ± ۱۳/۴۲	۰/۴۵۰
	بعد از مداخله	۹۳/۲۳ ± ۲۷/۰۲	۸۲/۱۷ ± ۱۶/۶۳	۰/۰۳۲
PEF (لیتر)	قبل از مداخله	۷/۱۲ ± ۳/۱۸	۲/۶۱ ± ۰/۹۰	۰/۱۴۰
	بعد از مداخله	۶/۹۲ ± ۲/۸۸	۲/۷۷ ± ۰/۹۴	۰/۱۶۰
FEF 25-75 (لیتر)	قبل از مداخله	۲/۱۷ ± ۱/۲۵	۲/۰۶ ± ۰/۷۴	۰/۶۲۰
	بعد از مداخله	۲/۰۷ ± ۱/۵۰	۱/۹۹ ± ۰/۷۰	۰/۷۸۰
	مقدار P*	۰/۳۲۰	۰/۰۳۴	۰/۰۹۹۰

کلیدی مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

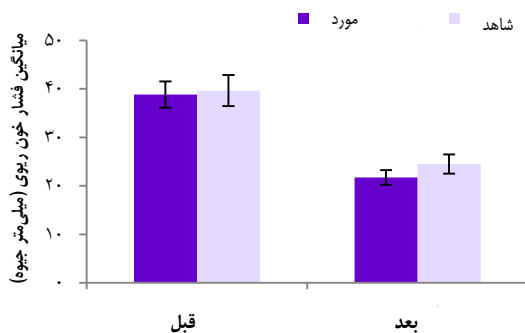
FEV1: Forced expiratory volume1; FVC: Forced vital capacity; PEF: Peak expiratory flow; FEF: Forced expiratory flow

* اختلاف بین دو گروه در هر مقطع زمانی بر حسب آزمون t

** اختلاف قبل و بعد از مداخله در درون هر گروه بر حسب آزمون Paired t

*** میانگین تغییرات بین دو گروه بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA

آزمون Paired t، میانگین شاخص TAPSE در هر دو گروه مورد ($P = ۰/۰۰۸$) و شاهد ($P = ۰/۰۰۳$) تفاوت معنی داری داشت، اما بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند این تغییرات در بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت ($P = ۰/۹۰۰$) (شکل ۲).



شکل ۱. میانگین ± انحراف معیار فشار خون ریوی در قبل و بعد از مداخله در دو گروه

نتایج مربوط به اندازه‌ی بطن راست و دهلیز راست در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۳ آمده است. بر حسب آزمون Mann-Whitney، اندازه‌ی بطن راست و دهلیز راست در قبل و بعد از مداخله در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت.

میانگین فشار خون ریوی در قبل از درمان در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب $۳۸/۸۳ ± ۶/۹۰$ و $۳۹/۶۵ ± ۸/۰۰$ میلی‌متر جیوه بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۵۶۰$). این میانگین در بعد از درمان در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب به $۶/۱۲ ± ۲۱/۷۳$ و $۷/۴۲ ± ۲۴/۵۰$ میلی‌متر جیوه رسید، اما اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($P = ۰/۰۸۰$). اختلاف میانگین فشار خون ریوی در گروه شاهد $۵/۲۰ ± ۲۷/۶۰$ میلی‌متر جیوه بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. قابل ذکر است بر حسب آزمون Paired t، میانگین فشار خون ریوی در بعد از درمان در هر دو گروه به طور معنی داری کاهش داشت ($P < ۰/۰۰۱$)، اما بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات فشار خون ریوی در دو گروه متفاوت نبود ($P = ۰/۰۷۴$) (شکل ۱).

بر حسب یافته‌های اکوکاردیوگرافی، میانگین شاخص Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) در قبل از درمان در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $۳/۷۱ ± ۱۹/۷۶$ و $۴/۰۷ ± ۲۰/۸۸$ بود ($P = ۰/۲۱۰$) و در بعد از درمان در این دو گروه، به ترتیب $۴/۰۲ ± ۲۱/۱۶$ و $۳/۴۱ ± ۲۲/۲۰$ بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۲۳۰$). از طرف دیگر، بر حسب

جدول ۳. توزیع فراوانی اندازه‌ی بطن و دهلیز راست در قبل و بعد از درمان در دو گروه

متغیر	قبل از مداخله			بعد از مداخله		
	گروه مورد	گروه شاهد	P مقدار	گروه مورد	گروه شاهد	P مقدار
اندازه‌ی بطن راست	طبیعی	۹ (۲۵/۰)	۰/۱۹۹	۱۱ (۳۰/۶)	۱۷ (۴۴/۷)	۰/۲۶۰
	هیپر تروفی خفیف	۱۸ (۵۰/۰)		۱۹ (۵۲/۸)	۱۶ (۴۲/۱)	
	هیپر تروفی متوسط	۷ (۱۹/۴)		۶ (۱۶/۷)	۴ (۱۰/۵)	
	هیپر تروفی شدید	۲ (۵/۶)		۰ (۰)	۱ (۲/۶)	
اندازه‌ی دهلیز راست	طبیعی	۱۷ (۴۷/۲)	۰/۱۷۰	۱۹ (۵۲/۸)	۲۷ (۷۱/۱)	۰/۲۲۰
	هیپر تروفی خفیف	۱۲ (۳۳/۳)		۱۲ (۳۳/۳)	۵ (۱۳/۲)	
	هیپر تروفی متوسط	۷ (۱۹/۴)		۵ (۱۳/۹)	۵ (۱۳/۲)	
	هیپر تروفی شدید	۰ (۰)		۰ (۰)	۱ (۲/۶)	

کلیه‌ی مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

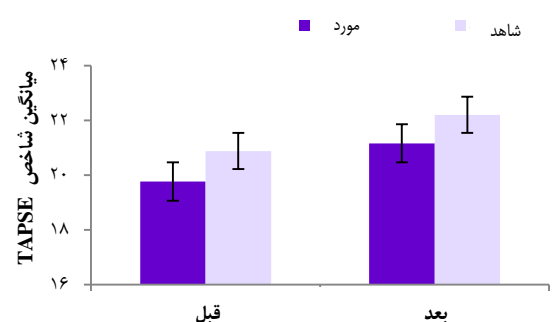
مخدوش کننده‌ای از این عوامل در مطالعه دیده نشد. از این رو، احتمال می‌رود تفاوت‌های مشاهده شده در دو گروه، مربوط به داروی مصرفی در گروه مورد بوده است.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که شاخص‌های FEV1، FVC و نسبت FEV1/FVC در پایان مداخله، بهبود قابل توجهی نسبت به قبل از درمان در هر دو گروه داشتند. همچنین، میانگین فشار خون ریوی در پایان درمان در هر دو گروه کاهش داشت، اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. در حال حاضر، مطالعات بالینی متعددی با هدف بررسی اثر درمانی اسپیرنولاکتون بر روی بیماران مبتلا به پرفشاری خون ریوی در حال انجام است (۲۲).

در یک مطالعه که Maron و همکاران بر روی بیماران مبتلا به PAH در سه گروه دارونما، دریافت کننده‌ی داروی Ambrisentan و دریافت کننده‌ی Ambrisentan + اسپیرنولاکتون انجام شد، گروه دریافت کننده‌ی Ambrisentan + اسپیرنولاکتون نسبت به دو گروه دیگر از وضعیت بالینی - عملکردی مطلوب‌تری برخوردار بودند و کاهش فشار خون ریوی نیز در این گروه بیشتر بود (۲۱).

همچنین، در مطالعه‌ی Elinoff و همکاران که به بررسی تأثیر اسپیرنولاکتون بر روی ظرفیت تمرین، اختلال عملکرد اندوتلیوم و فشار خون شریان ریوی پرداختند، تجویز این دارو با کاهش فشار خون شریان ریوی همراه بوده است (۲۲).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، مصرف اسپیرنولاکتون تأثیر قابل توجهی در بهبود شاخص‌های قلبی نداشت، در حالی که در مطالعه‌ی Schohn و همکاران که با هدف تعیین تأثیر اسپیرنولاکتون بر روی اندازه‌ی بطن و دهلیز راست انجام گرفت، تجویز اسپیرنولاکتون با کاهش فراوانی هایپر تروفی بطن و دهلیز راست همراه بوده است (۲۳). البته، در مطالعه‌ی پیش گفته، جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران مبتلا به COPD نبوده است که علت عدم تفاوت دو گروه، به احتمال زیاد به نوع بیماری زمینه‌ای مرتبط با فشار خون شریان ریوی مربوط می‌باشد. در هر حال،



شکل ۲. میانگین \pm انحراف معیار Tricuspid annular plane

systolic excursion (TAPSE) در قبل و بعد از مداخله در دو گروه

بحث

پرفشاری خون ریوی، از عوارض جدی COPD است که در صورت عدم تشخیص و درمان به‌موقع، با ناخوشی و مرگ و میر بالایی همراه خواهد بود. روش‌های درمانی آرایه شده در این بیماری متعدد است و استفاده از ترکیبات مینرالوکورتیکواستروئید مانند ترکیبات آلدوسترون نظیر اسپیرنولاکتون از جمله این روش‌ها می‌باشد. اسپیرنولاکتون، یک استروئید با ساختمانی شبیه آلدوسترون است که با تأثیر بر روی قسمت نازل توبول کلیوی، عمل خود را از طریق تضاد رقابتی با آلدوسترون انجام می‌دهد. این دارو، به عنوان یک مدر نگهدارنده‌ی پتاسیم باعث ازدیاد دفع سدیم و آب و کاهش دفع پتاسیم می‌شود. این دارو، در درمان ادم ناشی از سیروز کبدی، سندرم نفروتیک و نارسایی قلبی، درمان پرفشاری خون، تشخیص و درمان هیپرالدوسترونیسم اولیه و درمان هیپوکالمی ناشی از دیورتیک‌ها استفاده می‌شود (۲۰-۱۸). از آن جایی که پرفشاری خون ریوی یک عارضه‌ی شایع در بیماران COPD می‌باشد، تلاش در جهت شناخت و آرایه‌ی راه‌های درمانی مؤثرتر و جدیدتر و با عوارض جانبی کمتر، لازم و ضروری می‌باشد.

بر حسب نتایج اولیه، بیماران دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک و مقدار سیگار مصرفی اختلاف معنی‌داری نداشتند و اثر

مطالعه از جمله کمی حجم نمونه و عدم تکمیل دوره مصرف دارو توسط تعدادی از بیماران که منجر به خروج آن‌ها از مطالعه شد، توصیه می‌شود مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری در رشته‌ی داخلی است که با شماره‌ی ۷۹۳۲۱۵ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر می‌نمایند.

این موضوع به طور کامل شناخته شده است که افزایش حجم خون یک عامل تأثیرگذار بر اندازه‌ی بطن و دهلیز و بطن راست می‌باشد (۲۳) و از آن جایی که اسپرونولاکتون باعث کاهش فشار خون در بیماران می‌گردد، احتمال می‌رود بتواند در مصرف طولانی مدت، منجر به کاهش اندازه‌ی قلب گردد، اما در بیماران مورد مطالعه‌ی حاضر، به علت وجود بیماری زمینه‌ای همچون انسداد مزمن ریوی، تأثیر این دارو در کاهش اندازه‌ی بطن و دهلیز راست، کم‌رنگ‌تر می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که مصرف اسپرونولاکتون در بیماران مبتلا به COPD تأثیر معنی‌داری در کاهش فشار خون ریوی، شاخص‌های اسپیرومتري و اکوکاردیوگرافی ندارد، اما به علت محدودیت‌های این

References

- Spieth PM, Guldner A, de Abreu MG. Chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25(1): 24-9.
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6): 532-55.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.
- Medbo A, Melbye H. What role may symptoms play in the diagnosis of airflow limitation? A study in an elderly population. *Scand J Prim Health Care* 2008; 26(2): 92-8.
- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370(9589): 765-73.
- Lahzami S, Aubert JD. Lung transplantation for C. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(1-2): 4-8.
- Rootmensen GN, van Keimpema AR, Looyen EE, van der Schaaf L, de Haan RJ, Jansen HM. The effects of additional care by a pulmonary nurse for asthma and COPD patients at a respiratory outpatient clinic: Results from a double blind, randomized clinical trial. *Patient Educ Couns* 2008; 70(2): 179-86.
- Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19(7): 499-504.
- Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(5): 892-905.
- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70(4): 657-62.
- Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9(3): 549-54.
- Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension: From physiology to molecular mechanisms. In: Rubin LJ, Rich S, editors. *Primary pulmonary hypertension*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 1997. pp. 83-129.
- Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99(3): 249-54.
- Maron BA, Opatowsky AR, Landzberg MJ, Loscalzo J, Waxman AB, Leopold JA. Plasma aldosterone levels are elevated in patients with pulmonary arterial hypertension in the absence of left ventricular heart failure: A pilot study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(3): 277-83.
- Saxena A. Pulmonary hypertension-"state of the art" management in 2012. *Indian Heart J* 2012; 64(1): 60-73.
- Mandel J, Poch D. In the clinic. Pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2013; 158(9): ITC5-16.
- Medline Plus. Spironolactone [Online]. [cited 2018 Feb 15]; Available from: URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682627.html>
- Brittain HG. Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. Academic Press; 2002. p. 309.
- MedScape. Spironolactone (Rx) [online]. [cited 2018]; Available from: URL: <https://reference.medscape.com/drug/carospir-aldactone-spiro-342407>
- Maron BA, Waxman AB, Opatowsky AR, Gillies H, Blair C, Aghamohammadzadeh R, et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol* 2013; 112(5): 720-5.
- Elinoff JM, Rame JE, Forfia PR, Hall MK, Sun J, Gharib AM, et al. A pilot study of the effect of spironolactone therapy on exercise capacity and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 91.
- Schohn DC, Jahn HA, Pelletier BC. Dose-related cardiovascular effects of spironolactone. *Am J Cardiol* 1993; 71(3): 40A-5A.

The Effect of Spironolactone on Control of Pulmonary Hypertension in Patients with Obstructive Pulmonary Disease

Mohammad Emami¹, Morteza Abdar-Esfahani², Kourosh Niknam³, Ali Mehrabi-Koushki⁴

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to determine the effect of spironolactone in control of pulmonary hypertension in patients with obstructive pulmonary disease (COPD) who admitted to Alzahra and Chamran hospitals in Isfahan, Iran, during the years 2017-2018.

Methods: In a clinical trial study, 80 patients with COPD were selected and randomly divided in to two groups of 40. The first group received spironolactone at a dose of 25 mg, and the second group received routine treatment (without spironolactone). All patients underwent echocardiography and spirometry, and spirometry and electrocardiography parameters were compared between the two groups at the beginning and six months after the start of treatment.

Findings: The mean pulmonary arterial pressure was 38.83 ± 6.9 and 39.65 ± 8.8 mmHg ($P = 0.560$), and 21.73 ± 6.12 and 24.5 ± 7.42 mmHg ($P = 0.080$), in control and intervention groups, before and 6 months after the treatment, respectively. The mean difference of pulmonary arterial pressure before and after the treatment was 25.4 ± 5.2 and 27.6 ± 5.2 mmHg in control and intervention groups, respectively, and no significant difference were seen between the two groups. Moreover, the improvements of spirometry and echocardiography indices were not statistically different between the two groups.

Conclusion: Using spironolactone in patients with COPD has no significant effect on pulmonary hypertension, and spirometry and echocardiography indices, and more studies are needed in this regard.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, Spironolactone, Pulmonary hypertension

Citation: Emami M, Abdar-Esfahani M, Niknam K, Mehrabi-Koushki A. **The Effect of Spironolactone on Control of Pulmonary Hypertension in Patients with Obstructive Pulmonary Disease.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(502): 1329-35.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Epidemiologists, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Ali Mehrabi-Koushki, Email: al.mehrabi@gmail.com