

اثر سیرولیموس در کاهش هیپرتروفی بطن چپ در گیرندگان کلیه پیوندی: کارآزمایی بالینی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۵/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۸/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: هیپرتروفی بطن چپ (LVH) Left Ventricular Hypertrophy یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در گیرندگان پیوند کلیه است و رگرسین هیپرتروفی در بطن چپ یک هدف مهم در گیرندگان پیوند کلیه می‌باشد. هدف پژوهش حاضر در یک مطالعه بالینی بررسی اثرات سیرولیموس (SRL) و سیکلوسپورین بر LVH و مقایسه آن‌ها می‌باشد. روش بررسی: جمعیت مورد مطالعه بیماران دریافت‌کننده کلیه در بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ می‌باشند. بیماران بر اساس نوع داروی ایمونوساپرسیو تجویز شده به دو گروه تقسیم شدند. گروه سیرولیموس و سیکلوسپورین. شاخصه‌های اکوکاردیوگرافی و بالینی آن‌ها در ابتدا و پس از یک سال بررسی، ثبت و آنالیز شد. یافته‌ها: در مجموع ۵۵ بیمار (۳۳ نفر ۶۰٪ مرد و ۲۲ نفر ۴۰٪ زن) بررسی شدند که ۳۶ نفر آن‌ها ۶۵/۵٪ در گروه (سیکلوسپورین) و ۱۹ نفر آن‌ها ۳۴/۵٪ در گروه (سیرولیموس) طبقه‌بندی شدند. eGFR در گروه SRL از $53/13 \pm 7$ به $54/05 \pm 6$ ml/min/1.73m² رسید، به‌علاوه ترشح پروتئین در ادرار در گروه SRL از $35/7 \pm 10$ به $33/7 \pm 9$ mg/24h رسید که این اختلاف معنی‌دار بوده و در گروه CNI از $36/19 \pm 8$ به $36/86 \pm 11$ رسید. در ارتباط با داده‌های اکوکاردیوگرافی کاهش LVMi، LVM، IVSD، PWD، بعد از پی‌گیری نسبت به حالت پایه در گروه SRL در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار بود ($P < 0/05$). داده‌های اکوکاردیوگرافی EF، RWT، EDD، FS در گروه SRL تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بعد از یک‌سال نداشت ($P > 0/05$). نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر اولین مطالعه در ایران با بررسی جزئی اکوکاردیوگرافیک در مصرف SRL به‌صورت مطالعه بالینی بوده که نشان‌دهنده اثرات کاهشنده SRL بر LVH می‌باشد.

کلمات کلیدی: هیپرتروفی بطن چپ، گیرندگان کلیه پیوندی، سیرولیموس.

محسن صدقی‌پور*

سید عبدالحسین طباطبایی^۲

فرشته سدادی^۳، داریوش کمال هدایت^۲

فرحناز نیک‌دوست^۲، حسین ساطع^۱

بتول قربانی یکتا^۴

۱- گروه قلب و عروق، بیمارستان شریعتی، دانشگاه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه قلب و عروق، دانشگاه پزشکی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه نفرولوژی، دانشگاه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- گروه فیزیولوژی، دانشگاه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه جلال آل احمد،

بیمارستان شریعتی، گروه قلب و عروق، کد پستی

۱۴۱۱۷۱۳۳۵

تلفن: ۶۱۹۲۶۴۷-۰۲۱

E-mail: mohsen.sedghipour@yahoo.com

مقدمه

به‌واسطه تداخل درمان‌ها می‌باشد.^۵ در مدل‌های حیوانی اثرات سیرولیموس (SRL) بر کاهش بار قلبی در LVH نشان داده شده است.^{۵-۷} مطالعات گذشته در نمونه‌های انسانی نشان‌دهنده اثرات بهتر SRL در مقایسه با سیکلوسپورین بر بقا، فشار خون و کیفیت زندگی می‌باشد.^{۸-۱۲} سیرولیموس جدید و قوی بوده و داروی غیر سمی با اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است که با ویژگی‌های ضد تکثیر به‌واسطه مکانیسم‌های مختلف امروزه مورد توجه دانشمندان است.^{۱۳-۱۵} با توجه به آمار بالای پیوند کلیه در ایران و هم‌چنین کاربردی بودن پژوهش در بقای بیماران گیرنده کلیه بر آن شدیم تا با

هیپرتروفی بطن چپ (LVH) Left Ventricular Hypertrophy یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در گیرندگان پیوند کلیه است. رگرسین هیپرتروفی در بطن چپ یک هدف مهم در گیرندگان پیوند کلیه می‌باشد چرا که معمولاً LVH همراه با کاهش بقا در طولانی‌مدت است.^۱ مطالعات گذشته نشان داده است که داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین باعث کاهش هیپرتروفی در بیماران که تحت رژیم سیکلوسپورین (Cyclosporin) هستند می‌گردد.^{۲-۴} احتمالاً این اثرات

تعریف می‌شود یعنی اگر ضخامت $< 0/44$ بود به‌عنوان Concentric و اگر ضخامت کم‌تر یا مساوی $0/44$ بود به‌عنوان Eccentric LVH محسوب می‌شود.^۴ پلاسمای سرم هر دو ماه برای کراتینین، هموگلوبین، اسید اوریک و لیپیدها و پروتئین ادرار اندازه‌گیری شد. سعی شد در هر گروه حجم نمونه بالاتری وارد شود که در صورت خروج از مطالعه به‌دلیل مرگ یا رد پیوند در انتهای مطالعه حجم نمونه محاسبه‌شده در مطالعه وجود داشته باشد. برای تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۷، برای توصیف داده‌ها از جداول و نمودارها و برای مقایسه مقادیر کمی مربوط به اکوکاردیوگرافی پایه و نهایی از آزمون Paired t-test استفاده شد. متغیرهای کیفی در دو گروه با آزمون χ^2 مقایسه و سطح معنی‌داری در آزمون‌ها $\alpha=0/05$ در نظر گرفته شد. اصول بنیانه هلسینکی و کلیه موازین اخلاقی موجود در آن در پژوهش حاضر مورد توجه قرار گرفت و در اجرای طرح لحاظ شد.

یافته‌ها

در مجموع ۵۵ بیمار بررسی شدند که ۳۶ نفر آن‌ها $65/5\%$ در گروه سیکلوسپورین و ۱۹ نفر آن $34/5\%$ در گروه سیرولیموس طبقه‌بندی شدند. ۳۳ نفر 60% مرد و ۲۲ نفر 40% زن بودند. بیش‌ترین علت ابتلا به بیماری کلیوی دیابت در ۱۲ نفر 21% ، گلوMERولونفریت (GN) در ۱۱ نفر 20% و کلیه پلی‌کیستیک (PKD) در ۱۱ نفر 20% بود. میانگین متغیرها در ابتدا و پس از پی‌گیری ۱۲ ماهه در جدول ۱ آورده شده است. وزن، مساحت سطح بدن، سطح کراتینین، اوره، estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)، کلسترول، تری‌گلیسرید، اسید اوریک و هموگلوبین در دو گروه سیرولیموس و سیکلوسپورین بعد از پی‌گیری نسبت به‌حالت پایه تفاوت معنی‌داری نداشت. در ارتباط با داده‌های اکوکاردیوگرافیک تغییرات LVMi، IVSD، PWD و LVM بیمارانی بعد از پی‌گیری نسبت به‌حالت پایه معنی‌دار بود ($P < 0/05$). بررسی اثر SRL بر داده‌های اکوکاردیوگرافیک در مقایسه با گروه استفاده‌کننده از سیکلوسپورین نشان داد که IVSD گروه SRL به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کم‌تر است $P = 0/0001$ ($12/24 \pm 1/2$ در برابر $10/79 \pm 0/8$). گروه SRL به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کم‌تر است $P = 0/0001$ ($12/25 \pm 1/2$)

پژوهش حاضر در یک مطالعه کارآزمایی بالینی اثرات سیرولیموس و سیکلوسپورین را بر LVH مقایسه نماییم.

روش بررسی

مطالعه به‌صورت کوهورت آینده‌نگر انجام می‌شود، جمعیت مورد مطالعه بیماران دریافت‌کننده کلیه در بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ می‌باشند. بیماران بر اساس نوع داروی ایمونوساپرسیو تجویز شده به دو گروه تقسیم شدند. گروه سیرولیموس و سیکلوسپورین، هر دو گروه تحت درمان با داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین می‌باشند. بیماران هر دو ماه تحت اندازه‌گیری فشار خون با اسفیگمومانومتر جیوه‌ای قرار گرفتند. از شرایط ورود به مطالعه وجود LVH در اکوکاردیوگرافی انجام‌شده قبل از شروع درمان ایمونوساپرسیو بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل فرد پیوند کلیه دریافت کرده باشد، به‌طور مستمر و متوالی در آزمون‌های کلینیکی و اکوکاردیوگرافی شرکت نماید، پروتکل درمانی را به‌طور مرتب ادامه دهد و نیز LVH بر اساس اکوکاردیوگرافی در آغاز مطالعه وجود داشته باشد. معیارهای خروج از مطالعه شامل بالا بودن فشار خون بیش‌تر از $130/85$ در دو نوبت متوالی، عدم پی‌گیری مناسب از طرف بیمار، عدم LVH در آغاز مطالعه. اکوکاردیوگرافی در شروع و بعد از ۱۲ ماه انجام شد، اکو بر اساس M-Mod طبق راهنمای انجمن اکوکاردیوگرافی آمریکا صورت پذیرفت^۴ و نتایج آن به‌وسیله شخص کاردیولوژیست که از تحقیق آگاه نبود، گزارش شد. Left Inter Ventricular، Ventricular End Diastolic Diameter (LVEDD) Posterior Wall، Septal Thickness at end Diastole (IVSD) Diameter (PWD) و Left Ventricular Mass (LVM) بر اساس فرمول‌های استاندارد در اکوکاردیوگرافی محاسبه شد. LVH به‌عنوان ضخامت بیش‌تر از $116g/m^2$ در مردان و ضخامت بیش‌تر از $96g/m^2$ در زنان به‌عنوان Cut off تعریف می‌شود.^۴ LVMi از تقسیم LVM بر Body Surface Area (BSA) به‌دست می‌آید. LVM بر اساس فرمول: $LVM = 1/04 [(IVSD + PWD + EDD)^3 - EDD^3] \times 0/8 + 0/6$ عدد $1/04$ Specific gravity میوکاردیوم و عدد $0/8$ Correction factor می‌باشد. Relative Wall Thickness (RWT) بر اساس فرمول $2PW/EDD$ حساب شده و ارزش $0/44$ به‌عنوان مرکزیت Cut off

جدول-۱: فراوانی میانگین متغیرهای مورد مطالعه در ابتدای مطالعه و بعد از پی گیری در گروه مورد و شاهد در بیماران مورد مطالعه

P	سیرولیموس	سیکلوسپورین	متغیرها
	میانگین ± خطای استاندارد	میانگین ± خطای استاندارد	
(P>۰/۰۵)	۶۷/۹۴±۳/۹	۶۸/۹±۵/۹	وزن در ابتدای مطالعه
	۶۸/۵۷±۳/۹	۶۸/۹±۵/۵	وزن در انتهای مطالعه
(P>۰/۰۵)	۱/۷۷±۰/۰۷	۱/۷۸±۰/۰۹	مساحت سطح بدن (BSA) در ابتدای مطالعه (m ^۲)
	۱/۷۸±۰/۰۷	۱/۷۸±۰/۰۹	مساحت سطح بدن در انتهای مطالعه (m ^۲)
(P>۰/۰۵)	۱/۳۲±۰/۲۶	۱/۲±۰/۲	کراتینین سرم در ابتدای مطالعه (mg/dl)
	۱/۲۷±۰/۱۴	۱/۲±۰/۲	کراتینین سرم در انتهای مطالعه (mg/dl)
(P>۰/۰۵)	۴/۸±۳۹/۶۳	۴۰/۰±۵/۴	اوره سرم در ابتدای مطالعه (mg/dl)
	۴۲±۶	۴۱/۵±۶/۰	اوره سرم در انتهای مطالعه (mg/dl)
(P>۰/۰۵)	۵۳±۷/۳	۵۲/۱±۸/۶	میزان تراوش گلومرولی (eGFR) در ابتدای مطالعه (ml/min1.73 m ^۲)
	۵۴±۶/۴	۵۲/۳±۸/۹	میزان تراوش گلومرولی در انتهای مطالعه (ml/min1.73 m ^۲)
(P>۰/۰۵)	۱۸۵±۶۰/۶	۱۹۱/۸±۴۹/۲	کلسترول سرم در ابتدای مطالعه (mg/dl)
	۲۰۹±۴۲/۶	۱۹۴/۵±۴۲/۵	کلسترول سرم در انتهای مطالعه (mg/dl)
(P>۰/۰۵)	۱۴۸±۵۵/۶	۱۶۵/۸±۸۳/۱	تری گلیسرید سرم در ابتدای مطالعه (mg/dl)
	۱۵۶/۲±۴۲	۱۵۶±۶	تری گلیسرید سرم در انتهای مطالعه (mg/dl)
(P>۰/۰۵)	۵±۱/۱	۵/۶±۱/۱	اسید اوریک سرم در ابتدای مطالعه (mg/dl)
	۵/۵±۰/۹	۵/۴±۱/۳	اسید اوریک سرم در انتهای مطالعه (mg/dl)
(P>۰/۰۵)	۱۲/۹±۱/۱	۱۳/۲±۱	هموگلوبین در ابتدای مطالعه (g/dl)
	۱۳/۵±۳/۱	۱۳/۹±۱/۲	هموگلوبین در انتهای مطالعه (g/dl)
(P>۰/۰۵)	۱۱۵/۸±۱۳/۸	۱۱۷/۳±۱۳	فشار خون سیستولیک در ابتدای مطالعه (mmHg)
	۱۲۰/۱±۱/۱۳	۱۱۶±۶/۴	فشار خون سیستولیک در انتهای مطالعه (mmHg)
(P>۰/۰۵)	۷۷/۱±۵/۵۲	۷۷/۸±۷/۷	فشار خون دیاستولیک در ابتدای مطالعه (mmHg)
	۸۰/۲±۳/۵	۷۸/۴±۵/۹	فشار خون دیاستولیک در انتهای مطالعه (mmHg)
(P>۰/۰۵)	۳۵/۷±۱۰/۶	۳۶/۸±۱۱/۴	دفع پروتئین ادراری در ابتدای مطالعه (mg/24h)
	۳۳/۷±۷/۹	۳۶/۱±۸/۶	دفع پروتئین ادراری در انتهای مطالعه (mg/24h)
P=۰/۰۰۰۱	۱۲/۸±۰/۹	۱۱/۹±۱/۲	ضخامت دیواره بین بطنی در انتهای دیاستول (IVSD) در ابتدای مطالعه (mm)
	۱۰/۷±۰/۸	۱۲/۲±۱/۲	ضخامت دیواره بین بطنی در انتهای دیاستول در انتهای مطالعه (mm)
(P>۰/۰۵)	۴۷/۲±۴/۷	۴۴/۷±۱۱/۱	اندازه داخلی بطن چپ در انتهای دیاستول (LVEDD) در ابتدای مطالعه (mm)
	۴۷/۳±۴/۷	۴۶/۹±۹/۴	اندازه داخلی بطن چپ در انتهای دیاستول در انتهای مطالعه (mm)
P=۰/۰۰۰۱	۱۳/۰±۰/۷	۱۲/۱±۱/۱۸	ضخامت دیواره خلفی بطن چپ (LVPWD) در ابتدای مطالعه (mm)
	۱۰/۹±۰/۹	۱۲/۲±۱/۲	ضخامت دیواره خلفی بطن چپ در انتهای مطالعه (mm)
(P>۰/۰۵)	۰/۵±۰/۰۶	۰/۴۹±۰/۱	RWT در ابتدای مطالعه
	۰/۵±۰/۰۴	۰/۵۱±۰/۰۷	RWT در انتهای مطالعه
P=۰/۰۰۰۱	۲۴۳/۸±۳۵/۵	۲۲۰/۵±۵۰/۰	توده عضلانی بطن چپ (LVM) در ابتدای مطالعه (g)
	۱۹۳/۱±۳۲/۶	۲۲۹/۳±۵۳/۱	توده عضلانی بطن چپ در انتهای مطالعه (g)
P=۰/۰۰۰۱	۱۳۷/۵±۲۱/۳	۱۲۰/۸±۳۰/۴	اندکس توده عضلانی بطن چپ (LVMi) در ابتدای مطالعه (g/m ^۲)
	۱۰۸±۱۸/۸	۱۲۸/۶±۲۹/۰	اندکس توده عضلانی بطن چپ در انتهای مطالعه (g/m ^۲)
(P>۰/۰۵)	۵۷/۵±۵/۲	۶۳/۳±۸/۰	کسر تخلیه‌ای بطن چپ (LVEF) در ابتدای مطالعه (%)
	۵۷/۲±۵/۵	۶۳/۶±۸/۵	کسر تخلیه‌ای بطن چپ در انتهای مطالعه (%)
(P>۰/۰۵)	۳۰/۰±۳/۳	۳۴/۶±۶/۰	FS در ابتدای مطالعه (%)
	۲۹/۸±۳/۵	۳۴/۶±۶/۴	FS در انتهای مطالعه (%)

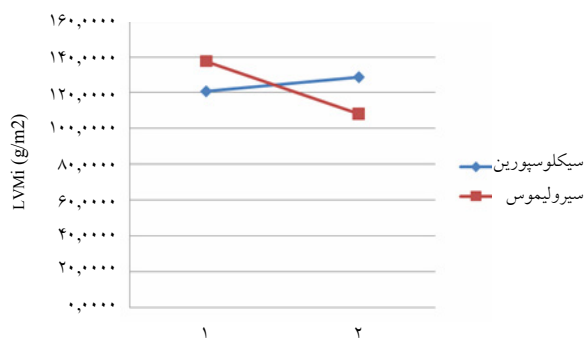
BSA: Body Surface Area, IVSD: Inter Ventricular Septal Thickness at end Diastole, LVEDD: Left Ventricular End Diastolic Diameter, LVPWD: Left Ventricular Posterior Wall Dimensions, RWT= Relative Wall Thickness, LVM: Left Ventricular Mass, LVMi: Left Ventricular Mass Index, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, FS: Fractional Shortening eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

جدول-۲: فراوانی اثر تفاضل هر متغیر در ابتدا و بعد از پی‌گیری در بیماران مورد مطالعه

متغیرها	سیکلوسپورین	سیرولیموس	P
وزن پایه	میانگین ± خطای استاندارد	میانگین ± خطای استاندارد	
مساحت سطح بدن (BSA) (m ²)	۰/۰±۰/۲۴	-۰/۶±۰/۲۱	۰/۰۹
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۰/۰۰۶±۰/۰۱	-۰/۰۰۹±۰/۰۱	۰/۰۵
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۰/۱±۰/۱	-۴/۱±۲/۸	۰/۱۳
کراتینین سرم (mg/dL)	-۱/۳±۰/۸	-۳/۱±۱/۵	۰/۲۸
میزان تراوش گلو مولی (ml/min1.73 m ²)	۰/۰±۰/۱	۰/۰±۰/۲	۰/۸۲
تری‌گلیسرید سرم (mg/dl)	-۱/۱±۳/۸	-۱/۰±۴/۳	۰/۹۲
دفع پروتئین ادراری (mg/24 h)	۹/۸±۴۶/۹	-۸/۴±۴۲/۵	۰/۱۶
اسید اوریک سرم (mg/dl)	۰/۶±۸/۰	۲/۰±۶/۷	۰/۵۳
کلسترول سرم (mg/dl)	۰/۱±۰/۹	-۰/۵±۰/۷	۰/۰۱
ضخامت بین بطنی در انتهای دیاستول (mm)	-۲/۶±۳/۰۳	-۲۴/۰±۵۲/۴	۰/۰۶
اندازه داخلی بطن چپ در انتهای دیاستول (EDD) (mm)	-۰/۲±۰/۱	۲/۶±۰/۰۶	۰/۰۰۱
اندازه دیواره خلفی بطن چپ در انتهای دیاستول (PWD) (mm)	-۲/۱±۱۴/۳	-۰/۱±۰/۵	۰/۵۳
RWT	-۰/۱±۰/۶	۲/۰±۰/۳	۰/۰۰۱
FS (%)	-۱/۴±۸/۷	۰/۰۸±۰/۰۲	۰/۴۴۱
آندکس توده عضلانی بطن چپ (LVMi) (g/m ³)	-۰/۰±۱/۲	-۰/۳±۰/۸۲	۰/۲۸
کسر تخلیه‌ای بطن چپ EF (%)	-۷/۷±۱۸/۵	۲/۹±۵/۰	۰/۰۰۱
FS (%)	-۰/۰±۱/۲	۰/۳±۰/۸	۰/۲۸
FS (%)	-۰/۲±۱/۲	۰/۳±۰/۸	۰/۲۸

BSA: Body Surface Area, EDD: End Diastolic Diameter, PWD: Posterior Wall Diameter, RWT= Relative Wall Thickness, FS: Fractional Shortening, LVMi: Left Ventricular Mass Index, EF: Ejection Fraction

تفاوت معنی‌داری ندارد P=۰/۲۸. EF گروه SRL نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد P=۰/۲۸. RWT گروه SRL نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد P=۰/۴۴۱. EDD گروه SRL نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد P=۰/۵۳. اثر تفاضل هر متغیر در ابتدا و بعد از پی‌گیری در بیماران در جدول ۲ آمده است.



نمودار-۱: فراوانی LVMi در پایه و پس از پی‌گیری در گروه سیرولیموس و گروه سیکلوسپورین در بیماران مورد مطالعه (۱- پایه، ۲- پس از پی‌گیری)

بحث

مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر پس‌رفت در گروه SRL نسبت به گروه سیکلوسپورین CNI بود. کاهش LVH در گیرندگان کلیه باعث افزایش بقا می‌شود. LVMi به‌طور معنی‌داری در گروه SRL در پی‌گیری یک‌ساله کاهش پیدا کرد. نکته مهم دیگر در مطالعه حاضر پس‌رفت LVH مشاهده‌شده در گروه SRL غالباً در اثر کاهش ضخامت دیواره بطن چپ اتفاق می‌افتد که بدون تغییرات معنی‌دار در سایز

در برابر (۱۰/۹۷±۰/۹mm). LVMi گروه SRL به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کم‌تر است P=۰/۰۰۱ (۱۳۸/۶±۲۹) در برابر (۱۰۸/۰۸±۱۸g/m^۲) (نمودار ۱). FS گروه SRL نسبت به گروه شاهد

پروتیین‌های لازم برای تکوین سلولی است^{۲۰} و ۴- مهار کردن آنژیوتانسین II^{۲۱} یاد شده است. تمام این دلایل باعث کاهش حجم بافتی و کاهش LVMi در اکوکاردیوگرافی می‌گردد که در مطالعه حاضر در گروه SRL از حالت پایه $137/5 \pm 21 \text{ g/m}^2$ به $108/8 \pm 18 \text{ g/m}^2$ رسید که به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند بیمارانی که آلل‌های CYP3A5، CYP3A4.1B را حمل می‌کنند به‌طور معنی‌داری نیاز به دوز بالای SRL دارند. بنابراین در آینده بررسی‌های فارماکولوژیک بیماران می‌تواند نتایج بهتری را در درمان پدید آورد و به‌طور موثری احتمال رد پیوند را با بررسی مارکرهای خونی پیش‌بینی نماید.^{۲۲} محدودیت مطالعه حاضر تک‌مرکزی بودن آن بود چون صرفاً در بیمارستان دکتر شریعتی تهران انجام شده، به‌علاوه قوانینی برای انجام بیوپسی‌های کلیوی و قلبی برای بررسی الگوهای پاتولوژیک این بافت‌ها قبل و بعد از درمان با SRL وجود نداشت. مطالعه حاضر اولین مطالعه در ایران می‌باشد که به بررسی جزئی اکوکاردیوگرافیک در مصرف SRL و سیکلوسپورین پرداخته و نشان‌دهنده اثرات کاهشنده SRL بر LVH می‌باشد. اهمیت این مسئله زمانی روشن می‌شود که مطالعات دیگر نشان‌دهنده این هستند که درمان با داروهای ضد فشار خون نمی‌تواند باعث کاهش LVMi در درمان با CNI گردد.^۴ به هر حال بیماری‌های قلبی اصلی‌ترین دلیل مرگ و میر در گیرندگان پیوند کلیه بوده و حضور LVH پیش‌آگهی منفی برای این بیماران خواهد بود و برطرف کردن این مشکل کارایی ویژه خود را در گیرندگان پیوند کلیه دارد. در این مطالعه SRL باعث کاهش IVSD به‌طور معنی‌دار شد ($P=0/0001$) و باعث کاهش PWD به‌طور معنی‌دار شد ($P=0/0001$). در این مطالعه SRL باعث کاهش LVMi به‌طور معنی‌دار شد ($P=0/0001$). در این مطالعه SRL باعث کاهش EDD به‌طور معنی‌دار نشد ($P>0/05$). در این مطالعه SRL می‌تواند در کاهش LVH نقش موثری داشته باشد. اثرات LVH مستقل از اثرات تغییرات فشار خون است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "اثر سیرولیموس در مقایسه با سیکلوسپورین بر هیپرتروفی بطن چپ در گیرندگان پیوند کلیه در بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال ۱۳۸۸-۸۹" در مقطع دکتری فوق تخصصی قلب در سال ۱۳۹۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

داخل بطن چپ می‌باشد. این نتایج در توافق با مطالعه McMullen و Shioi می‌باشد.^{۵۶} مطالعه حاضر در توافق با گزارشات اخیر Gao که نشان‌دهنده کاهش LVMi به‌واسطه کاهش ضخامت دیواره خلفی بطن چپ می‌باشد همراه بوده و SRL باعث کاهش یا پس‌رفت هیپرتروفی قلبی می‌گردد.^۷ مطالعات حیوانی این اثرات SRL را به‌واسطه مکانیسم‌های ضد تکثیر سلولی این دارو عنوان می‌دارد.^{۵۷-۵۸} فسفریلاسیون پروتیین‌های ریبوزوم‌های S6 در گزارشات قبلی دلیل این امر عنوان شده است.^{۵۷} با فسفریله شدن ریبوزوم‌ها روند ترجمه RNA به پروتیین‌سازی متوقف می‌گردد و از بین رفتن این مسیر در مقاله Boluyt^{۱۴} علت LVH شناخته شده است. آنژیوتانسین II احتمالاً باعث فعالیت ریبوزوم‌های S6 می‌شود و این امر باعث افزایش سنتز پروتیین میوسیت قلبی می‌گردد^{۱۵} و SRL این اثر را مهار می‌نماید. البته بایستی به دوزهای SRL در تجویز توجه داشت در گزارشاتی از Diekmann^{۱۶} اپیستاکسی بعد از SRL موجود می‌باشد^{۱۶} و گزارشات دیگر توسط Mahe مشکلات پوستی بعد از استفاده از دارو موجود است.^{۱۷} گزارشات دیگری مانند مطالعه Paoletti نشان می‌دهد که داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین در کاهش LVH در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه موثر هستند.^۴ eGFR در گروه SRL از $1/73 \text{ ml/min } 1/73 \text{ m}^2$ به $53/713 \pm 7$ رسید به‌علاوه شرح پروتیین در ادرار در گروه SRL از $35/7 \pm 10$ به $33/7 \pm 7/9$ (میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) رسید که این اختلاف معنی‌دار بوده و در گروه CNI از $36/86 \pm 11$ به $36/19 \pm 8$ رسید. کاهش شرح پروتیین در ادرار در این مطالعه حایز اهمیت است. با توجه به این‌که در گزارش‌های قبلی Roodnat^{۱۸} افزایش پروتیین در ترشحات ادراری بیماران تحت درمان با SRL وجود داشت^{۱۸} و این مساله که ریسک‌فاکتور موریبیدی است در مطالعه حاضر وجود نداشت و مطالعه Diekmann از این جهت در توافق با مطالعه ما بود.^{۱۶} سطوح کراتینین خون در گروه SRL از $1/32 \pm 0/2$ به $1/27 \pm 0/1$ (mg/dl) رسید که کاهش معنی‌داری را نشان داد این کاهش در گروه CNI از $1/2 \pm 0/26$ (mg/dl) به $1/22 \pm 0/2$ رسید که سطوح کراتینین در نرفروپاتی حاصل از گرفت‌ها اهمیت ویژه‌ای دارد.^{۱۹} در مطالعات گذشته مکانیسم‌های که سیرولیموس اثرات خود را بر LVH می‌گذارد از شیوه‌های: ۱- فسفریله کردن پروتیین ریبوزومال S6، ۲- جلوگیری از سنتز پروتیین، ۳- جلوگیری از پیشرفت رشد سلولی به‌واسطه ممانعت روی P27-Kip که از

References

- Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):462-8.
- Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragán A, Lorenzo V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int* 2000;58(2):889-97.
- Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A, Bryde P, Bjerkely BL, Foss A, et al. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study. *Transplantation* 2001;72(1):107-11.
- Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52(2):324-30.
- Shioi T, McMullen JR, Tarnavski O, Converso K, Sherwood MC, Manning WJ, et al. Rapamycin attenuates load-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 2003;107(12):1664-70.
- McMullen JR, Sherwood MC, Tarnavski O, Zhang L, Dorfman AL, Shioi T, et al. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation* 2004;109(24):3050-5.
- Gao XM, Wong G, Wang B, Kiriazis H, Moore XL, Su YD, et al. Inhibition of mTOR reduces chronic pressure-overload cardiac hypertrophy and fibrosis. *J Hypertens* 2006;24(8):1663-70.
- Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):581-9.
- Gonwa TA, Hricik DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP, Sirolimus Renal Function Study Group. Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporine elimination. *Transplantation* 2002;74(11):1560-7.
- Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C, et al; Rapamune Maintenance Regimen Trial. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004;4(6):953-61.
- Russ G, Jamieson N, Oberbauer R, Arias M, Murgia MG, Blanco G, et al. Three-year health-related quality-of-life outcomes for sirolimus-treated kidney transplant patients after elimination of cyclosporine. *Transpl Int* 2007;20(10):875-83.
- Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, Kreis H, Mota A, Lawen J, et al. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl Int* 2005;18(1):22-8.
- Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993;44(4):881-6.
- Boluyt MO, Li ZB, Loyd AM, Scalia AF, Cirrincione GM, Jackson RR. The mTOR/p70S6K signal transduction pathway plays a role in cardiac hypertrophy and influences expression of myosin heavy chain genes in vivo. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18(4):257-67.
- Sadoshima J, Izumo S. Rapamycin selectively inhibits angiotensin II-induced increase in protein synthesis in cardiac myocytes in vitro. Potential role of 70-kD S6 kinase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1995;77(6):1040-52.
- Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004;4(11):1869-75.
- Mahé E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation* 2005;79(4):476-82.
- Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001;72(3):438-44.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326-33.
- Roque M, Cordon-Cardo C, Fuster V, Reis ED, Drobnjak M, Badimon JJ. Modulation of apoptosis, proliferation, and p27 expression in a porcine coronary angioplasty model. *Atherosclerosis* 2000;153(2):315-22.
- Sadoshima J, Aoki H, Izumo S. Angiotensin II and serum differentially regulate expression of cyclins, activity of cyclin-dependent kinases, and phosphorylation of retinoblastoma gene product in neonatal cardiac myocytes. *Circ Res* 1997;80(2):228-41.
- Anglicheau D, Le Corre D, Lechaton S, Laurent-Puig P, Kreis H, Beaune P, et al. Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal transplant in patients on primary sirolimus therapy. *Am J Transplant* 2005;5(3):595-603.

Reduction of left ventricular hypertrophy by Sirolimus in kidney transplant recipients: a nonrandomized clinical trial

Received: July 29, 2011 Accepted: November 21, 2011

Abstract

Mohsen Sedghipour M.D.^{1*}
Seyyed Abdol Hossein
Tabatabaei M.D.²
Fereshteh Sadadi M.D.³
Darioush Kamal Hedayat M.D.²
Farahnaz Nikdoost M.D.²
Hossein Sate M.D.¹
Batool Ghorbani Yekta Ph.D.⁴

1- Department of Heart, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Heart, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4- Department of Physiology, Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Dept. of Cardiology, Shariati Hospital, Jalal Al Ahmad High way, Karegar Ave., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-61192647
E-mail: mohsen.sedghipour@yahoo.com

Background: Persistence of left ventricular hypertrophy (LVH) in renal transplant recipients is associated with unfavorable outcomes. Calcineurin-inhibitor (CNI) nephrotoxicity is a major cause of morbidity and mortality after kidney transplantation. In this study we compared sirolimus (SRL) with calcineurin-inhibitor as primary immunosuppressants for the attenuation of left ventricular hypertrophy in renal transplantation recipients.

Methods: In this prospective cohort study done in Shariati Hospital in 2010, we evaluated the effects of sirolimus and CNI on LVH of 55 renal transplant recipients. The cases (19) received sirolimus while the controls (36) received CNI while being matched for age and duration of transplantation. Data regarding blood pressure (BP), hemoglobin, serum creatinine, uric acid and lipid concentrations were assessed and changes in left ventricular (LV) mass were evaluated by echocardiography over a one-year follow-up.

Results: Left ventricular mass significantly decreased ($P=0.0001$) in the SRL group but blood pressure did not differ between the two groups. LV mass and LV mass index both decreased significantly ($P\leq 0.05$) but the difference was not associated with changes in BP. The difference in interventricular septal thickness at end diastole (IVSD) and posterior wall diameter (PWD) were significant ($P\leq 0.05$) in the SRL group but the difference in end diastolic diameter (EDD) was not significant.

Conclusion: Conversion from CNI to SRL-based immunosuppressive therapy in RTRs is safe and SRL may decrease LVH. SRL seems to be safe and improve renal function without cardiac compromise in kidney transplant recipients.

Keywords: Calcineurin inhibitor protein, left ventricular hypertrophy (LVH), renal transplantation, sirolimus, transplant recipient.