

بررسی اثر پنتوکسی‌فیلین بر روی آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه: مرور نظام‌مند شواهد جدید و فراتحلیل

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۷ ویرایش: ۱۳۹۸/۱۱/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۴/۳۱

زمینه و هدف: پنتوکسی‌فیلین به دلیل دارا بودن خواص ضدالتهابی و اثرات مفید درمانی، یک داروی با ارزش در درمان بیماران کلیوی می‌باشد. اگرچه، تصمیم‌گیری در خصوص تجویز این دارو جهت درمان برخی مشکلات ناشی از نارسایی کلیه از جمله آنمی، باید براساس نتایج حاصل از مطالعات باشد. در این مطالعه، اثر پنتوکسی‌فیلین در درمان آنمی ناشی از نارسایی کلیه از طریق انجام یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل به‌منظور تعیین ارتباط بالینی مطالعات انجام شده با سیر بهبود بیماری، مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: این مطالعه، از نوع مرور نظام‌مند و فراتحلیل می‌باشد که از مهر تا اسفند ۱۳۹۶ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. پایگاه‌های الکترونیکی تا پایان دسامبر ۲۰۱۷ جستجو شدند. لغت اصلی مورد جستجو شامل "پنتوکسی‌فیلین" بود که با واژه «و» همزمان با معادل انگلیسی لغات "آنمی"، "هموگلوبین"، "هماتوکریت"، "فریتین"، "اریتروپویتین" و "ترانسفرین" مورد جستجو قرار گرفت.

یافته‌ها: براساس معیارهای از پیش تعیین شده، در مجموع ۱۰ مقاله وارد مطالعه شده و داده‌های این مقالات جداگانه توسط دو پژوهشگر استخراج گردید. نتایج حاصل از فراتحلیل انجام شده بر روی این مقالات نشان می‌دهد که پنتوکسی‌فیلین تا حدودی توانسته است درصد اشباع ترانسفرین را افزایش دهد، اما اثرات چشمگیری بر روی سطوح هموگلوبین، هماتوکریت، فریتین، و دوز مورد نیاز اریتروپویتین نداشته است.

نتیجه‌گیری: نتایج این فراتحلیل نشان داد که تاکنون شواهد چشمگیری که تأییدکننده‌ی فواید تجویز پنتوکسی‌فیلین برای درمان آنمی بیماران کلیوی باشد، در دست نیست. هرچند که این استنباط از چند مطالعه‌ی کوچک و ناهمگون و براساس بیومارکرهای جایگزین (و نه اصلی) مرتبط با آنمی، اتخاذ گردیده است.

کلمات کلیدی: آنمی، نارسایی مزمن کلیه، پنتوکسی‌فیلین، مرور نظام‌مند.

آوات فیضی^۱، مژگان مرتضوی^۲،
شیرین سادات بدری^{۳*}، محمد جواد
نوروزی^۴

۱- گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، مرکز دانشکده داروسازی و علوم دارویی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی.

تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۲۷۰۶۸

E-mail: badri@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

بیماری مشاهده می‌شود. کمابیش همه‌ی ارگان‌های بدن از این نارسایی تأثیر می‌پذیرند.^{۱،۲} در این بیماران آنمی به‌صورت اولیه اتفاق می‌افتد و با بدتر شدن عملکرد کلیه وخیم‌تر می‌شود. این عارضه در بین بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در مراحل پیشرفته با میزان بروز بیش از ۷۰٪ رخ می‌دهد. تجویز دوره‌ای داروهای محرک اریتروپویزیس و مکمل‌های آهن، راهکار اصلی درمان آنمی وابسته به

نارسایی مزمن کلیه، تحت عنوان کاهش پیش‌رونده‌ی عملکرد کلیه که در نهایت منجر به آسیب ساختاری برگشت‌ناپذیر در نفرون‌ها می‌شود، تعریف می‌گردد. علائم بالینی نارسایی مزمن کلیوی و مشکلات ناشی از آن شامل افزایش فشارخون و آنمی، با پیشرفت

۲۹۳۲۴۲، همراه فراتحلیل می‌باشد که در مورد تأثیر داروی پنتوکسی‌فیلین در بهبود آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، انجام گرفت. موضوع این مطالعه به کمک الگوی سؤال متمرکز (PICO(T) انتخاب گردید. در این الگو همه‌ی جوانب دارای اهمیت برای انتخاب موضوع مناسب جهت مطالعه در نظر گرفته شد،^{۲۳-۲۴} که عبارتند از: جمعیت یا بیماران مورد مطالعه: بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (مراحل سه تا پنج)، مداخله انجام گرفته یا مواجهه: تجویز داروی پنتوکسی‌فیلین، روش درمانی جایگزین که با مداخله انجام گرفته، مورد مقایسه قرار می‌گیرد: گروه کنترل شامل عدم تجویز دارو، یا تجویز پلاسبو، پیامدهای مورد بررسی: آنمی و مؤلفه‌های تشخیصی آن، شامل هموگلوبین، هماتوکریت، فریتین، درصد اشباع ترانسفرین، دوز مورد نیاز اریتروپویتین، زمانی که لازم است تا مداخله انجام گرفته منجر به بروز پیامد مورد نظر گردد: حداقل یک ماه. پروتکل مطالعه همسو با گایدلاین (Prisma) تدوین شده و طی اجرای آن، اصول و معیارهای این گایدلاین در خصوص انجام مطالعات مرور نظام‌مند مدنظر قرار گرفت.^{۲۵-۲۷} همچنین، در روش اجرای مطالعه، استانداردهای انجام مطالعات مرور نظام‌مند منتشر شده در منابع و گایدلاین‌های معتبر نیز مدنظر قرار داده شد.^{۲۸-۳۰} پروتکل این مطالعه با کد CRD42015019344 در پایگاه (PROSPERO) مورد داوری قرار گرفته و به ثبت رسیده است. تمامی مراحل مطالعه شامل جستجوی منابع الکترونیکی، ارزیابی اولیه و انتخاب مقالات و ارزیابی کیفی مقالات همزمان توسط دو پژوهشگر انجام شد و هرگونه اختلاف‌نظر در جلسات مشترک مورد جمع‌بندی قرار گرفت.

ابتدا پایگاه (Cochran)، جهت جستجوی مقالات مروری مرتبط مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، پایگاه‌های الکترونیکی شامل ISI, Embase, Scopus و PubMed تا پایان دسامبر ۲۰۱۷ با استفاده از لغات مرتبط با موضوع مطالعه، جستجو شدند. لغت اصلی مورد جستجو شامل «پنتوکسی‌فیلین» بود که با واژه «و» همزمان با معادل انگلیسی لغات، مورد جستجو قرار گرفت.

جستجو به مطالعات انسانی محدود گردید. از نظر زبان انتشار، هیچ محدودیتی در نظر گرفته نشد. نتایج جستجوی اولیه براساس عنوان و خلاصه مقاله بررسی شده و مقالات متناسب با موضوع شناسایی شدند. مقالاتی که در چند پایگاه ایندکس شده بودند، تنها یک‌بار در آنالیز نهایی وارد شدند.

نارسایی مزمن کلیه می‌باشد. هرچند که با مصرف داروهای محرک اریتروپویزیس، تعدادی از بیماران نسبت به درمان مقاومت نشان می‌دهند. افزون بر آن، درمان آنمی توسط این داروها باعث افزایش چشمگیر ریسک بروز فشار خون، لخته‌های داخل عروقی و حتی مرگ‌ومیر می‌شود.^{۳-۶}

پنتوکسی‌فیلین، مشتق متیل‌گزانترین و مهارکننده‌ی غیراختصاصی فسفودی‌استراز حلقوی است که از اواخر دهه‌ی ۱۹۷۰ در بالین مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو در ابتدا برای درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های عروق محیطی به‌کار گرفته شد، ولی در ادامه‌ی مصرف این دارو مشخص گردید که اثرات وسیع‌الطیف ضدتکثیر سلولی و ضدالتهاب نیز دارد.^۷ افزون‌براین، شواهد زیادی نشان می‌دهند که پنتوکسی‌فیلین اثرات گسترده‌ی محافظت‌کننده از کلیه دارد.^{۸-۱۱} پنتوکسی‌فیلین می‌تواند فعالیت و تکثیر لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های کلیوی که نقش مهمی در فیبروز کلیه ایفا می‌کنند را مهار کند. همچنین، قادر است التهاب کلیه را از طریق فعالیت بر روی اهداف مختلف شامل سنتز سایتوکین‌های التهابی تخفیف بخشد.^{۱۲} و^{۱۳} همچنین، خواص همورئولوژیک و قدرت بالقوه‌ی آن در کاهش فشار داخل‌گومرولی موجب گردید که پنتوکسی‌فیلین به عنوان یک عامل درمانی در بیماری‌های کلیوی مورد توجه قرار گیرد.^{۱۴}

در جهت بهره‌گیری از ویژگی‌های ضدالتهابی پنتوکسی‌فیلین در بهبود آنمی ناشی از نارسایی مزمن کلیه مطالعات فراوانی طی سال‌های گذشته صورت گرفته است،^{۱۵-۱۸} نتایج برخی از این مطالعات نشان می‌دهد که این دارو می‌تواند باعث بهبود هموگلوبین، هماتوکریت و سایر فاکتورهای خونی مرتبط با آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه یا بیماران تحت دیالیز شود.^{۱۹-۲۱}

در این مطالعه، اثر پنتوکسی‌فیلین در درمان آنمی ناشی از نارسایی مزمن کلیه به کمک از طریق انجام یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل می‌تواند به منظور تعیین ارتباط بالینی مطالعات انجام شده با سیر بهبود بیماری، کمک‌کننده باشد، مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه، از نوع مرور نظام‌مند و فراتحلیل می‌باشد که از مهر تا اسفند ۱۳۹۶ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، با کد پژوهشی

حیطه‌ها در گزارش‌دهی نتایج خود، امتیازدهی می‌شوند. براساس این معیار، کیفیت مقالات بیشتر از نظر طراحی مطالعه و ارایه دادن داده‌ها براساس پارامترهایی همچون تصادفی‌سازی، کورسازی، انتخابی بودن ارایه داده‌ها و ... ارزیابی می‌گردد. در این مطالعه مروری نیز مقالاتی که در نهایت برای ورود به مطالعه انتخاب شدند، از نظر کیفیت مورد بررسی قرار گرفتند. از آنجایی که مقالات عمدتاً از نوع کارآزمایی‌های بالینی بودند، گایدلاین (CONSORT) که مختص نحوه‌ی گزارش‌دهی کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده و تصادفی می‌باشد، بدین منظور مورد استفاده قرار گرفت.^{۳۴} سپس، براساس موارد مشخص شده در چکلیست‌های تکمیل شده و با تأکید بر حیطه‌های اصلی مورد اشاره در جدول امتیازبندی Cochran، این جدول مورد استفاده قرار گرفت و مقالات بر این اساس، از نظر کیفی مورد ارزیابی قرار گرفته و امتیازدهی شدند.

تکمیل چکلیست و امتیازدهی به مقالات توسط دو نفر از پژوهشگران (به‌صورت جداگانه و مستقل) انجام گرفت. سپس، چکلیست‌ها و جداول امتیازبندی بین دو پژوهشگر (متخصص داروسازی بالینی و فوق تخصص نفرولوژی) مورد تبادل قرار گرفت و هرگونه تناقض با برگزاری جلسات مشترک، رفع گردید. به منظور بررسی اثر درمان بر روی متغیرهای کمی پیوسته، از میانگین/انحراف معیار هر متغیر استفاده شده و بر این اساس، نمودار درختی برای هر پیامد رسم گردید. اثر درمان با پنتوکسی‌فیلین بر روی هر متغیر در صورتی معنادار محسوب گردید که $P < 0.05$ باشد. داده‌های کمی استخراج شده از مقالات در مورد هر متغیر (پیامد) وارد نرم‌افزار Stata Software, version 7.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) شده و مورد آنالیز قرار گرفت. در مورد هر متغیر در صورت امکان، تأثیر دوز پنتوکسی‌فیلین تجویز شده و یا طول مدت درمان با این دارو، بر روی آن متغیر بررسی گردید.

یافته‌ها

نتایج جستجو در پایگاه‌های الکترونیکی، غربالگری و انتخاب نهایی مقالات مطابق با روش شرح داده شده، در نمودار ۱ نشان داده شده است. در نهایت، پس از غربالگری و آنالیز کیفیت مقالات، ۱۰ مقاله تحت آنالیز کمی (فراتحلیل) قرار گرفتند.

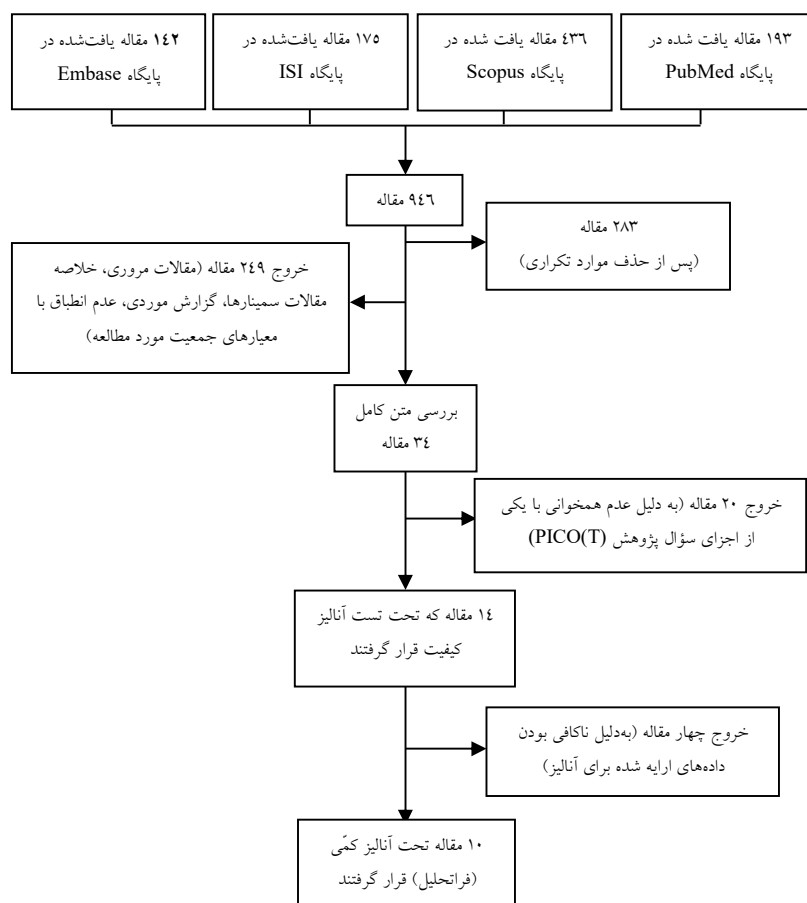
مقالات مرتبط با موضوع مورد مطالعه که دارای طراحی و متدولوژی از نوع کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده و تصادفی یا کنترل نشده، به‌صورت گذشته یا آینده‌نگر بودند، وارد این مطالعه شده و تحت فراتحلیل قرار گرفتند. از بین مقالات جستجو شده، انتخاب مقالات در مرحله‌ی بعد با تکمیل چکلیست Cochran، صورت گرفت.^{۳۱} این چکلیست، تمام مواردی که قرار است در این مطالعه مروری مورد بررسی و آنالیز قرار بگیرند را شامل می‌گردد. پس از تکمیل چکلیست، مطالعاتی که حاوی داده‌های مورد نیاز برای محاسبه‌ی انحراف معیار یا خطای استاندارد برای تخمین اثر متغیر نمی‌باشند، در نهایت حذف شدند.

مقالاتی وارد این مطالعه شدند که بر روی بیماران با شرایط زیر انجام شده باشند: بیماران (مرد، زن) در هر رده‌ی سنی که مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (مراحل سه، چهار یا پنج نارسایی کلیه براساس تعریف گایدلاین «Kidney disease: improving global outcomes, KDIGO») هستند و جهت درمان آنمی این بیماران، داروی پنتوکسی‌فیلین تجویز شده باشد.^۳ تعریف آنمی به‌صورت غلظت هموگلوبین کمتر از 13 g/dL در مردان و زنان پس از دوران یائسگی و کمتر از 12 g/dL در سایر زنان در نظر گرفته شد.^۵

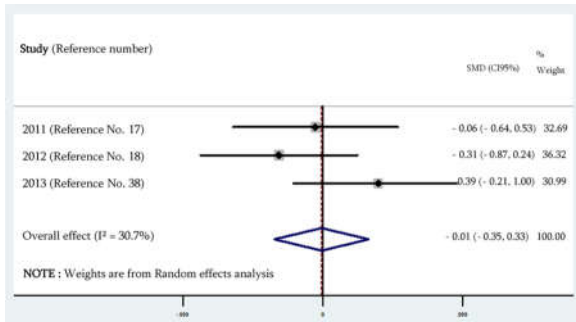
تجویز داروی پنتوکسی‌فیلین به‌صورت قرص خوراکی با هر دوزی به مدت بیش از چهار هفته در گروه مورد، هرگونه مقایسه شامل تجویز پلاسبو و یا عدم تجویز دارو در گروه شاهد (در مطالعات کنترل شده). مداخله‌ی انجام گرفته بایستی به مدت بیش از چهار هفته در هر دو گروه از بیماران اعمال شده باشد. تغییر در غلظت هموگلوبین، همتوکریت، فریتین، درصد اشباع ترانسفرین و دوز مورد نیاز از داروی اریتروپویتین (جهت درمان آنمی). تعیین کیفیت مطالعات وارد شده به مرور نظام‌مند مشخص می‌سازد که با در نظر گرفتن مجموع شواهد، با چه قطعیتی می‌توان در مورد نتایج مطالعات اظهار نظر کرد. بنابراین زمانی که تمام مطالعات مرتبط گردآوری شدند، کیفیت هر کدام باید مورد ارزیابی قرار گیرد. ابزارهای مختلفی برای ارزیابی کیفیت مقالات معرفی شده‌اند. جدول امتیازبندی تهیه شده توسط (Cochran) برای ارزیابی کیفیت کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده و تصادفی بارها مورد استفاده قرار گرفته است.^{۳۲،۳۳} در این جدول، چندین حیطه‌ی اصلی در طراحی مطالعه مورد سؤال قرار گرفته و مقالات مرتبط براساس رعایت این

صفاقی مزمن انجام شده بود. ۱۷ و ۱۸ و ۳۹ و ۳۶ در سه مطالعه نیز بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه مرحله سه تا پنج که تحت درمان محافظتی قرار داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۶ و ۱۷ و ۱۸ از مجموع داده‌های گزارش شده در مقالات، تأثیر تجویز پنتوکسی‌فیلین (با هر دوز و طول مدت درمان) بر روی متغیر هموگلوبین، هماتوکریت، دوز مورد نیاز اریتروپویتین، درصد اشباع ترانسفرین، و غلظت سرمی فریتین، به‌عنوان پیامدهای اولیه مورد ارزیابی قرار گرفت. این داده‌ها با بیان رفرنس مقالات در جدول ۱ قابل مشاهده می‌باشد. نتایج حاصل از انجام فراتحلیل بر روی متغیر هموگلوبین نشان می‌دهد که پنتوکسی‌فیلین تأثیر معناداری در افزایش غلظت هموگلوبین در گروه

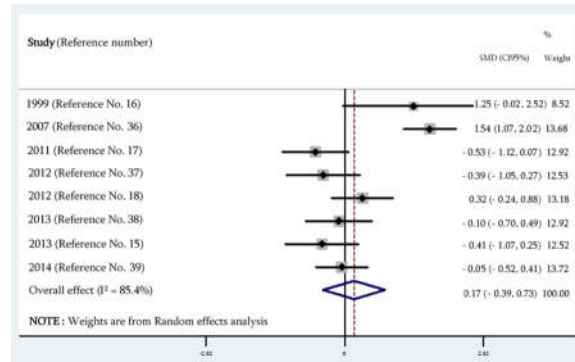
از بین ۱۴ مقاله‌ای که تحت تست آنالیز کیفیت قرار گرفتند، ۹ مقاله از نوع کارآزمایی بالینی کنترل شده و تصادفی، ۱۸-۳۹ و ۳۶ و ۴۰ و ۴۱ یک مقاله از نوع مطالعه مورد-شاهد گذشته‌نگر^{۱۵} و چهار مقاله از نوع مطالعه‌ی کنترل نشده و آینده‌نگر بودند. ۲۱-۴۱ و ۴۰ مقاله اول در نهایت وارد مطالعه مروری شده و چهار مطالعه‌ی کنترل نشده پس از آنالیز کیفیت، حذف شدند. هرچند در برخی موارد، به نتایج این چهار مطالعه اشاره شده است، بدون اینکه نتایج آن‌ها در فراتحلیل لحاظ گردد. جمعیت نهایی بیماران وارد شده به فراتحلیل (از مجموع ۱۰ مطالعه) شامل ۴۷۵ نفر بود، که از ۱۲ تا ۹۰ نفر بین مطالعات مختلف، متغیر بود. اکثر مطالعات بر روی بیماران تحت هودیالیز مزمن یا دیالیز



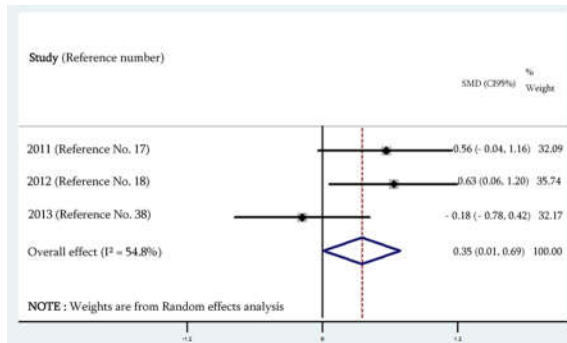
نمودار ۱: جستجو، غربالگری و انتخاب نهایی مقالات



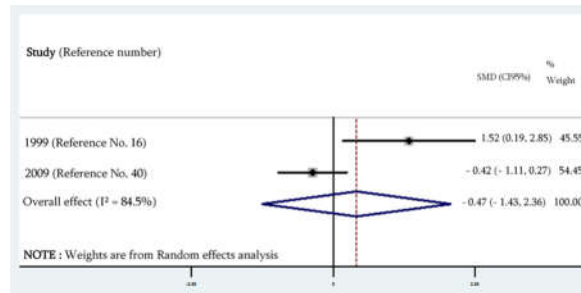
نمودار ۴: نمودار درختی فراتحلیل بر روی متغیر فریتین



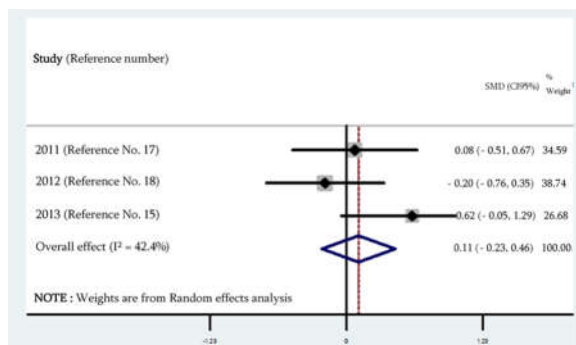
نمودار ۲: نمودار درختی فراتحلیل بر روی متغیر هموگلوبین



نمودار ۵: نمودار درختی فراتحلیل بر روی متغیر درصد اشباع ترانسفرین



نمودار ۳: نمودار درختی فراتحلیل بر روی متغیر هماتوکریت



نمودار ۶: نمودار درختی فراتحلیل بر روی دوز مورد نیاز اریتروپوئین

مورد، نسبت به گروه شاهد، نداشته است ($P=0/550$). نتایج حاصل از انجام فراتحلیل بر روی متغیر هماتوکریت نشان می‌دهد که پنتوکسی‌فیلین تأثیر معناداری در افزایش غلظت هماتوکریت در گروه مورد، نسبت به گروه شاهد، نداشته است ($P=0/630$). نتایج حاصل از انجام فراتحلیل بر روی متغیر فریتین نشان می‌دهد که پنتوکسی‌فیلین تأثیر معناداری در افزایش غلظت فریتین در گروه مورد، نسبت به گروه شاهد، نداشته است ($P=0/955$). نتایج حاصل از انجام فراتحلیل بر روی متغیر درصد اشباع ترانسفرین نشان می‌دهد که پنتوکسی‌فیلین تأثیر معناداری در افزایش میزان درصد اشباع ترانسفرین در گروه مورد، نسبت به گروه شاهد، داشته است ($P=0/045$). نتایج حاصل از انجام فراتحلیل بر روی متغیر دوز مورد

اکثر مطالعاتی که وارد این مرور شدند، پس از درمان با پنتوکسی‌فیلین، تغییرات چشمگیری در هیچیک از پارامترهای مرتبط با آهن گزارش نکردند. تنها در یک مطالعه‌ی کنترل نشده، درصد اشباع ترانسفرین تاحدودی افزایش نشان داد.^{۲۰} هرچند نتایج فراتحلیل اندکی به نفع اثرات درمانی مثبت پنتوکسی‌فیلین در زمینه‌ی افزایش درصد اشباع ترانسفرین بود، با این حال تعداد کم مطالعاتی که از این نظر مورد آنالیز قرار گرفتند و نیز کیفیت پایین این مطالعات از جنبه‌های مختلف، از جمله احتمال بروز خطاهای تصادفی‌سازی، کورسازی شرکت‌کنندگان و نیز افراد دخیل در ارزیابی پیامدهای مطالعه، نتیجه‌گیری قطعی در مورد کارایی تجویز این دارو در افزایش پارامتر درصد اشباع ترانسفرین را با تردید مواجه می‌سازد، به‌ویژه اینکه در سایر فاکتورهای مرتبط با آهن نیز تغییرات معناداری مشاهده نگردید. مشابه با مطالعه‌ی فعلی، مرور نظام‌مند با عنوان اثر تجویز پنتوکسی‌فیلین در بهبود آنمی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه توسط Bolognani و همکاران منتشر گردید.^{۲۱} هرچند که این دو مطالعه دارای موضوع مشابه می‌باشند، با این حال از نظر شیوه‌ی اجرا و از این رو نتایج حاصل از مطالعه، اندکی متفاوتند. مطالعه مذکور، تنها شامل مقالاتی بود که به زبان انگلیسی منتشر شده بودند، ولی در مطالعه‌ی کنونی، محدودیتی از نظر زبان انتشار اعمال نشده بود و از این رو یک مقاله به زبان فارسی و یک مقاله به زبان پرتغالی نیز وارد مطالعه شدند، هرچند که مقاله‌ی پرتغالی در مرحله‌ی ارزیابی کیفی، از روند مطالعه خارج گردید. تفاوت دوم در تحلیل کیفی مقالات بود که موجب گردید مقالات با حساسیت متفاوت توسط این دو گروه محقق غربالگری شوند.^{۲۱،۲۲} به دو دلیل بیان شده، مقالاتی که مورد آنالیز نهایی قرار گرفتند، اندکی در این دو مطالعه متفاوت بودند. تفاوت دیگر در نوع نرم‌افزار آماری مورد استفاده جهت انجام فراتحلیل بود. به دلیل قابلیت‌های متفاوت این دو نرم‌افزار، در مورد هر پیامد (متغیر) مورد بررسی، مقالات متفاوتی وارد این دو مطالعه شده و در نتیجه نتایج متفاوتی (از نظر عددی) حاصل گردید. هرچند که به دلایل مذکور، اعداد به‌دست آمده در آنالیز هر متغیر بین این دو مطالعه متفاوت بود، با این حال در اصل، نتایج یکسانی حاصل گردید، از این نظر که در مطالعه‌ی مذکور نیز تأثیر مثبت چشمگیری در خصوص تأثیر تجویز پنتوکسی‌فیلین بر روی پیامدهای مرتبط با آنمی مشاهده نشد.

نیاز اریتروپویتین نشان می‌دهد که پنتوکسی‌فیلین تأثیر معناداری در دوز مورد نیاز اریتروپویتین در گروه مورد، نسبت به گروه شاهد، نداشته است ($P=0/017$).

بحث

نتایج حاصل از جستجوی سیستماتیک منابع نشان داد که شواهد موجود در این زمینه، محدود به تعداد انگشت شماری مطالعه‌ی کنترل نشده و کم کیفیت و تعدادی مطالعه‌ی تصادفی و کنترل شده (مقایسه‌ی اثر درمانی پنتوکسی‌فیلین با پلاسبو یا درمان استاندارد) بود که کیفیت چشمگیری، اما حجم نمونه‌ی پایینی داشتند. بنابراین، حجم نمونه‌ی پایین این مطالعات احتمالاً قدرت کافی برای حصول نتیجه‌گیری معنادار از اثرات درمانی دارو بر روی برخی بیومارکرهای خاص را فراهم نمی‌سازد. همچنین، از نظر طول مدت تجویز دارو و پیگیری بیماران، شدت نارسایی مزمن کلیه و شدت ابتلا به آنمی در بدو مطالعه، سابقه‌ی درمان دارویی برای رفع مشکل آنمی، یا سابقه‌ی پاسخ‌دهی بیماران به درمان با داروهای محرک اریتروپویزیس یا آهن، ناهمگونی چشمگیری بین مطالعات وجود داشت. اگرچه شواهد موجود نشان می‌دهد که تجویز پنتوکسی‌فیلین می‌تواند التهاب را در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه کاهش دهد، سؤال اینجاست که آیا این اثر معادل با بهبود وضعیت آنمی در این بیماران است؟ پس از انجام فراتحلیل تجمعی بر روی ۸ مطالعه‌ی کنترل شده، هیچگونه شواهد چشمگیری مبنی بر اثرات درمانی مثبت پنتوکسی‌فیلین بر روی هموگلوبین در مقایسه با درمان استاندارد، حاصل نشد.^{۲۳} هرچند این یافته‌ها دال بر اثرات مثبت درمانی این دارو نیستند، با این حال بیان این نکته ضروری است که این شواهد را باید همواره با توجه به تفاوت‌های بالینی و متودولوژیکی، ناهمگونی موجود بین تک‌تک مطالعات، کیفیت پایین طراحی مطالعه که در مورد اکثر مطالعات صادق بود و عدم امکان بررسی همزمان مقاومت بالینی به اریتروپویتین مورد قضاوت قرار داد. مشابه با هموگلوبین، در مورد سطوح هماتوکریت نیز هیچگونه نتیجه‌گیری مشخصی از مطالعات موجود قابل استخراج نبود. التهاب مزمن، از طریق مکانیسم‌های دیگری که تعادل آهن را مختل کرده و فراهمی زیستی آن را کاهش می‌دهند، می‌تواند باعث ایجاد یا وخامت آنمی گردد. با وجود این،

زیرگروهی و متارگسیون با در نظر گرفتن دوز و طول مدت تجویز دارو به عنوان عوامل مخدوشگر، انجام گرفت و نقش این عوامل به عنوان منشأ ناهمگونی بین مطالعات بررسی گردید که در مورد تمامی پیامدهای مورد مطالعه، این دو عامل نقش مخدوشگر قابل ملاحظه‌ای نداشته و عامل بروز ناهمگونی بین مطالعات نبودند.

نتایج این فراتحلیل نشان داد که تاکنون شواهد قابل‌توجهی که تأییدکننده‌ی فواید تجویز پنتوکسی‌فیلین برای درمان آنمی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه باشد، در دست نیست.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی اثر پنتوکسی‌فیلین بر روی آنمی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه: مرور سیستماتیک و فراتحلیل" در مقطع دکترای داروسازی در سال ۱۳۹۵ و کد ۲۹۳۲۴۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان اجرا شده است.

محدودیت اصلی مطالعه، جستجوی انحصاری منابع الکترونیک اینترنتی بود که موجب گردید تنها اطلاعاتی که در قالب مقاله به چاپ رسیده بودند، در دسترس قرار گیرد، هرچند که در مورد دو مقاله‌ای که توسط پژوهشگران ایرانی به چاپ رسیده بود، با محقق تماس گرفته شده و سایر اطلاعات مورد نیاز نیز از طرف ایشان در اختیار این مطالعه قرار گرفت. با این حال، اکثر مطالعات وارد شده حجم نمونه‌ی کمی داشتند و تعداد کمی از مطالعات، اطلاعاتی را در خصوص پیامدهای مشابه ارائه کرده بودند. از آنجا که در این مطالعه تعداد کمی از مقالات برای هر متغیر قابل آنالیز بودند، انجام تحلیل زیرگروهی معتبر از نظر نوع و طراحی مطالعات، ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه، میزان نارسایی کلیه در بدو مطالعه، سطوح پایه‌ی هموگلوبین و سایر درمان‌های همزمان که از ابتدا در پروتکل مطالعه در نظر گرفته شده بودند، مقدور نبود. تنها در مورد هر متغیر، تحلیل

References

1. Crowther M, Lim W, Crowther MA. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood* 2010;116(17):3140-6.
2. Centre of Evidence-Based Practice (CEBaP) of the Belgian Red Cross-Flanders. Development of evidence-based practice guidelines and development of a systematic review. *Belgian Red Cross-Flanders* 2013;1:28.
3. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):136-50.
4. O'Mara NB. Anemia in patients with chronic kidney disease. *Diabetes Spectr* 2008;21(1):12-9.
5. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med* 2006;73(3):289-97.
6. Parfrey PS. Critical appraisal of randomized controlled trials of anemia correction in patients with renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(2):177-81.
7. Aviado DM, Porter JM. Pentoxifylline: a new drug for the treatment of intermittent claudication. Mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy* 1984;4(6):297-307.
8. Chen YM, Chien CT, Hu-Tsai ML, Wu KD, Tsai CC, Wu MS, et al. Pentoxifylline attenuates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56(3):932-43.
9. Albormoz LE, Sanchez SB, Bandi JC, Canteros G, de las Heras M, Mastai RC. Pentoxifylline reduces nephrotoxicity associated with cyclosporine in the rat by its rheological properties. *Transplantation* 1997;64(10):1404-7.
10. Chen YM, Ng YY, Lin SL, Chiang WC, Lan HY, Tsai TJ. Pentoxifylline suppresses renal tumour necrosis factor-alpha and ameliorates experimental crescentic glomerulonephritis in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1106-15.
11. Navarro JF, Mora C, Muros M, Maca M, Garca J. Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: a short-term, prospective, randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42(2):264-70.
12. Strutz F, Heeg M, Kochsiek T, Siemers G, Zeisberg M, Müller GA. Effects of pentoxifylline, pentifylline and gamma-interferon on proliferation, differentiation, and matrix synthesis of human renal fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(10):1535-46.
13. Lin SL, Chen YM, Chiang WC, Tsai TJ, Chen WY. Pentoxifylline: a potential therapy for chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2004;9(4):198-204.
14. Blagosklonnaia IaV, Mamedov R, Kozlov VV, Emanuél VL, Kudriashova MI. Effect of trental on indices kidney function in diabetes mellitus. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1982;28(3):3-8.
15. Mora-Gutiérrez JM, Ferrer-Nadal A, García-Fernández N. Effect of pentoxifylline on anemia control in hemodialysis patients: retrospective observational case-control study. *Nefrologia* 2013;33(4):524-31.
16. Navarro JF, Mora C, García J, Rivero A, Macía M, Gallego E, Méndez ML, Chahin J. Effects of pentoxifylline on the haematologic status in anaemic patients with advanced renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33(2):121-5.
17. Mortazavi M, Seirafian S, Taheri S, Emami A, Samiminia F, Moinzadeh F, et al. The effect of Pentoxifylline on hemoglobin and the dose of erythropoietin in anemic peritoneal dialysis patients. *J Isfahan Med Sch* 2011;28(115):974-9.
18. Mortazavi M, Seyrafian S, Taheri S, Nasiri R, Dolatkah S, Naini AE, et al. Role of pentoxifylline in treatment of anemic patients suffering chronic hemodialysis: a randomized clinical trial. *Med Arh* 2012;66(2):84-6.
19. 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.
20. Ferrari P, Mallon D, Trinder D, Olynyk JK. Pentoxifylline improves hemoglobin and interleukin-6 levels in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(3):344-9.

21. Mohammadpour AH, Nazemian F, Khaiat MH, Tafaghodi M, Salari P, Charkazi S, Naghibi M, Shamsara J. Evaluation of the effect of pentoxifylline on erythropoietin-resistant anemia in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(1):73-8.
22. Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Melnyk BM, Williamson KM. Evidence-based practice, step by step: asking the clinical question: a key step in evidence-based practice. *Am J Nurs* 2010;110(3):58-61.
23. Raich AL, Skelly AC. Asking the right question: specifying your study question. *Evid Based Spine Care J* 2013;4(2):68-71.
24. John Geddes. Asking structured and focused clinical questions: essential first step of evidence-based practice. *Evid Based Mental Health* 1999;2:35-6.
25. The transparent reporting of systematic reviews and meta-analysis. Available from: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>. Last accessed on July 2016.
26. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4(1):1.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
28. Pai M, McCulloch M, Gorman JD, Pai N, Enanoria W, Kennedy G, et al. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *Natl Med J India* 2004;17(2):86-95.
29. The University of Edinburgh. Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology. Systematic reviews and meta-analyses: a step-by-step guide [Internet]. Scotland: University of Edinburgh; 2020 Apr 15 [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.ccaec.ed.ac.uk/research/software-resources/systematic-reviews-and-meta-analyses>
30. Eden J, Levit L, Berg A, Morton S, editors. Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
31. O'Connor D, Green S, Higgins JPT. Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. Chichester: The Cochrane Collaboration; 2011.
32. Li T, Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 5: Collecting data. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Chichester: The Cochrane Collaboration; 2019.
33. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review. *Phys Ther* 2008;88(2):156-75.
34. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2011;9(8):672-7.
35. CONSORT 2010 Statement: The transparent reporting of trials. Available from: <http://www.consort-statement.org>. Last accessed on July 2016.
36. Mooraki A, Jenabi A, Jabbari M. The effect of pentoxifylline on hemoglobin levels in patients with end stage renal disease receiving chronic regular hemodialysis, 2007.
37. González-Espinoza L, Rojas-Campos E, Medina-Pérez M, Peña-Quintero P, Gómez-Navarro B, Cueto-Manzano AM. Pentoxifylline decreases serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and C-reactive protein in hemodialysis patients: results of a randomized double-blind, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):2023-8.
38. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Lee ML, Dukkipati R, Bross R, Jing J, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Nutrition in Hypoalbuminemic Dialysis Patients (AIONID) study: results of the pilot-feasibility, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4(4):247-57.
39. Antunes SA, Vilela RQ, Vaz JD, Canziani ME. Pentoxifylline does not alter the concentration of hepcidin in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2014;37(7):521-8.
40. Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL, Olson SW, Cushner HM, Yuan CM. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: A pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53(4):606-16.
41. Johnson DW, Pascoe EM, Badve SV, Dalziel K, Cass A, Clarke P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pentoxifylline on erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in anemic patients with CKD: the handling erythropoietin resistance with oxpentifylline (HERO) Trial. *Am J Kidney Dis* 2015;65(1):49-57.
42. Antunes SA, Teixeira MB, Gabriel Júnior A. Pentoxifylline effects on the resistant anemia to erythropoietin in hemodialysis patients. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008;30(4):303-8.
43. Vilayur E, Harris DC. Emerging therapies for chronic kidney disease: what is their role? *Nat Rev Nephrol* 2009;5(7):375-83.
44. Bolignano D, D'Arrigo G, Pisano A, Coppolino G. Pentoxifylline for anemia in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0134104.

Effect of pentoxifylline on anemia in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis

Awat Feizi Ph.D.¹
Mojgan Mortazavi M.D.²
Shirinsadat Badri Ph.D.^{3*}
Mohammad Javad Norouzi
PharmD.⁴

1- Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3- Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and

Pharmaceutical Sciences, Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

4- Students' Research Committee, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

* Corresponding author: Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Hezar-Jerib St., Isfahan, Iran.
Tel: +98-31-37927068
E-mail: badri@pharm.mui.ac.ir

Abstract

Received: 06 Feb. 2020 Revised: 13 Feb. 2020 Accepted: 14 Jul. 2020 Available online: 21 Jul. 2020

Background: Pentoxifylline, a valuable medication with promising clinical characteristics and considerable profile of safety is used in many conditions namely chronic kidney diseases (CKD). However, the decision to prescribe pentoxifylline for anemia in CKD should be based on evidence accrued from randomized controlled trials (RCTs). Yet, substantial heterogeneity exists in studies performed to evaluate pentoxifylline therapy, particularly in relation to classification of patients, the different quality and research design, sample size, baseline parameters, clinical outcome measures, and definition of endpoints and clinically meaningful improvements. As a result, assessment of pentoxifylline in treating anemia of CKD by conducting a systematic review and meta-analysis of the published relevant clinical studies seems rational and promising.

Methods: The present systematic review was done in accordance with the PRISMA guideline for systematic reviews and meta-analysis. Peer-reviewed RCTs with at least four weeks of follow-up were including in the meta-analysis. Online databases (PubMed/Medline, ISI Web of Science, Embase, and Scopus) were searched to December 2017 using selected MeSH terms related to the studied topic. Data was extracted independently by two reviewers using a standard form and then cross-checked. Statistical analyses were carrying out with Stata Software, version 7.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). P value of less than 0.05 was considered statistically significant. Data are presented as standard mean difference (SMD) and confidence interval (CI) 95%.

Results: According to the predefined criteria, a total of ten studies (parallel group or cross-over trials, and case-control studies) were included and screened for data extraction by two reviewers, separately. The preliminary results extracted from meta-analysis have shown that pentoxifylline can significantly increase transferrin saturation (SMD: 0.348; CI95%: 0.008, 0.688), but there were no conclusive effects of pentoxifylline on hemoglobin (SMD: 0.171; CI95%: -0.390, 0.732), hematocrit (SMD: 0.466; CI95%: -1.426, 2.357), ferritin (SMD: -0.010; CI95%: -0.346, 0.326), and administered dose of erythropoietin (SMD: 0.114; CI95%: -0.232, 0.460), in pooled analyses.

Conclusion: There is uncertainty about therapeutic effects of pentoxifylline on anemia of CKD patients. Since these patients has many diverse complications and receive multiple drug therapy, the results of such meta-analysis regarding outcomes of pentoxifylline therapy may have beneficial effects on rational drug prescription.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, pentoxifylline, systematic review.