

# بررسی اثرات ایمنولوژیک وراپامیل

دکتر سینا مرادمند، دانشیار بیماریهای قلب، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر فرید صفری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Immunologic Effects of Verapamil ABSTRACT

Calcium channel blockers are used worldwide in CAD, hypertension and arrhythmia. As recent international studies show these drugs in addition to cardiovascular effects have immunosuppressive effects and can prolong graft life in transplanted patients. In a single blind prospective trial we studied 30 patients on 120 mg/d Verapamil for at least 3 months compared with 15 patients on placebo. Changes of cell immunity markers were impressive as T suppressor lymphocytes increased and CD4/CD8 ratio decreased significantly compared with placebo ( $P < 0.05$ ). This study confirms that Verapamil reduce cell immunity that may prone human beings to infections and on the other side we can use it in hypertensive patients with organ graft.

**Key Words :** Verapamil; CAD; Immunosuppression; Graft

### مقدمه

از آنجایی که بیماریهای قلب و عروق دومین علت مرگ در کشورهای پیشرفته بوده و در کشورهای در حال توسعه نیز افزایش چشمگیری یافته و با توجه به مصرف روزافزون داروهای قلبی عوارض این داروها هم اهمیت خاصی پیدا کرده است (۹). عوارض ایمنولوژیک بعضی از داروها مثل ایمونوساپرسیوها، کورتیکواستروئیدها، آنتی بیوتیکها، ... شناخته شده و با دسترسی به امکانات آزمایشگاهی بهتر، سایر داروها هم از نظر ایمنولوژیک می توانند مورد ارزیابی قرار گیرند. وراپامیل از این گروه داروهاست که اثرات ایمنولوژیک آن در مصرف توأم با سیکلوسپورین در پیوند اعضا موجب افزایش بقای عمر پیوند شده است (۱). با توجه به این نکته، در این تحقیق اثرات وراپامیل روی سیستم ایمنی سلولی (CMI) با اندازه گیری  $CD4+$  T-cells و  $CD8+$  T-cells و نسبت  $CD4/CD8$  در بیمارانی که حداقل ۳ ماه وراپامیل به مقدار ۱۲۰ mg/day دریافت کرده بودند ارزیابی و با کسانی که اصلاً دارو را دریافت نکرده اند مورد مقایسه قرار گرفت.

### چکیده

وراپامیل داروی بلوک کننده کانال کلسیم می باشد که مدتهاست برای فشار خون بالا، بیماریهای ایسکمیک و آریتمی ها در بیماران قلبی مورد استفاده قرار گرفته است. عوارض گوارشی، حساسیتی و قلبی این دارو از قبل شناخته شده بود تا اینکه مصرف توأم آن با سیکلوسپورین در بیماران پیوندی باعث افزایش طول عمر عضو پیوندی شد. با انجام مطالعه ای بر روی ۳۰ بیمار که به مدت بیش از ۳ ماه، حداقل ۱۲۰ mg/day وراپامیل مصرف کرده بودند و با افراد کنترل مقایسه شدند، مشخص گردید که وراپامیل از راه افزایش  $CD8$  T-cells و کاهش  $CD4/CD8$  ممکن است باعث اختلال در ایمنی سلول گردد، ولی این نقص سیستم ایمنی سلولی در مدت مطالعه زمینه ساز عفونتهای فرصت طلب در بیماران نبوده است. از طرف دیگر می توان دارو را در بیماران با فشار خون بالا و گیرنده عضو پیوندی بکار برد.

**واژه های کلیدی:** وراپامیل؛ CAD؛ سرکوب ایمنی؛

پیوند

## روش و مواد

جدول ۱- مقایسه مشخصات دو گروه

| تعداد         | CD4          | CD8          | CD4/CD8      |
|---------------|--------------|--------------|--------------|
| گروه وراپامیل | ۴۰/۹۷ ± ۵/۰۸ | ۳۸/۷۸ ± ۲/۱۹ | ۱/۰۵ ± ۰/۱۴  |
| گروه شاهد     | ۴۰/۳۵ ± ۳/۲۸ | ۱۹/۴۷ ± ۱/۷۶ | ۲/۷۴ ± ۰/۱۰۹ |
| P-value       | > ۰/۰۵       | < ۰/۰۱       | < ۰/۰۵       |

از شهریور تا دیماه ۱۳۷۴ تعداد ۳۰ بیمار فشار خونی راکه به کلینیک قلب بیمارستان امیراعلم و شریعتی مراجعه و به مدت ۳ ماه یا بیشتر روزانه ۱۲۰ میلی گرم وراپامیل دریافت می کردند با ۱۵ نفر فرد سالمی که هیچ دارویی مصرف نمی کردند، از نظر شمارش CD4 + T-cells (۱) + T-cells و نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  تحت بررسی قرار گرفتند. گروه وراپامیل شامل ۱۶ نفر زن با میانگین سنی ۵۳/۷ سال (۳۸-۷۶ سال) و ۱۴ نفر مرد با میانگین سنی ۵۵/۲ سال (۳۴/۷۹ سال) بودند. گروه شاهد شامل ۸ نفر زن با میانگین ۴۵/۲ سال (۳۱-۶۱ سال) و ۷ نفر مرد با میانگین ۵۰/۱ سال (۴۳-۶۲ سال) بودند. گروه شاهد روزانه ۳ قرص پلاسیبو (placebo) دریافت کردند. انتخاب نمونه بر اساس نمونه های تحقیقات قبلی با روش Epi-6 صورت گرفت.

در گروه تست ۲۲ نفر فقط وراپامیل و بقیه وراپامیل همراه با داروهای دیگر از جمله داروهای قلبی، گوارشی و آرامبخشها (بنزودیازپین ها) را مصرف می کردند.

تست ایمنولوژیک انجام شده تعیین درصد T helper (CD4)، T suppressor و تعیین نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  در آزمایشگاه سازمان ملی انتقال خون با روش فلوسایتومتری بوده است و نتایج با T-test و آنالیز واریانس ارزیابی گردید.

## نتایج

نتایج بدست آمده از گروه وراپامیل و گروه شاهد در جدول ۱ خلاصه شده است. در این جدول متوسط سن، درصد CD4+ T-cells و CD8 + T-cells و نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  برای هر گروه بطور جداگانه مشخص شده است.

چنانکه ملاحظه می فرمایید میانگین CD4 و CD8 در گروه وراپامیل بیشتر از گروه شاهد و نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  در گروه وراپامیل کمتر از گروه شاهد است.

نتایج بدست آمده از T-test و آنالیز واریانس نشان داد که با  $P < ۰/۰۵$ ، افزایش درصد CD4+ T-cells معنی دار نبوده، ولی افزایش CD8 + T-cells و کاهش نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  کاملاً معنی دار است.

با توجه به اختلاف سنی و اختلاف در مدت مصرف دارو در افراد گروه وراپامیل و مصرف داروهای دیگر، اثربخشی این فاکتورها با T-test و ANOVA آنالیز شد. نتیجه نشان می دهد که مدت مصرف دارو و سن افراد گروه تست و مصرف داروهای دیگر، تأثیری نداشته است ( $P < ۰/۰۵$ ). به عبارت دیگر تنها مصرف وراپامیل است که موجب افزایش CD8 + t-cells و کاهش نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  می گردد.

## بحث

با مصرف بعضی از داروها (دیلتiazم، کلنتiazم، وراپامیل، کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، ریفامپین و تتراسایکلین ها) تغییرات گذرا یا دائمی در ایمنی سلولی پدید می آید که اکثراً بصورت لنفوپنی (کاهش پروليفراسیون لنفوسیت ها) یا تغییراتی در T-cells و رده های مختلف آن از جمله کاهش نسبی یا مطلق CD4 + t-cells، افزایش نسبی یا مطلق CD8 + T-cells و یا کاهش فعالیت Natural Killer cells (NK) می باشد (۳، ۶).

لنفوسیت های CD4+ حدود ۶۵٪ و لنفوسیت های CD8+ حدود ۳۰ درصد لنفوسیت های T محیطی را تشکیل می دهند و نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  اغلب بعنوان یک پارامتر تشخیصی برای اختلالات ایمنی بکار می رود (۶). مقادیر طبیعی این نسبت ۲/۲-۱/۹ است و در بعضی از بیماریها مثل ایدز، لوپوس اریتماتوسیسستمیک و مصرف داروهای ایمنوساپرسیو این تعادل بهم می خورد (۲، ۶).

در سال ۱۹۹۰، Margano و همکاران (۵) کاهش فعالیت NK cells و کاهش تولید انترلوکین ۲ (IL2) را به دنبال مصرف وراپامیل در افراد سالم نشان دادند.

در سال ۱۹۹۳، Dumont (۳) و همکاران اثرات ایمنوساپرسیو دیلتiazم و کلنتiazم را بر روی موش صحرائی که قلب پیوندی دریافت کرده بود نشان دادند.

در سال ۱۹۸۹، Lehtonen و همکاران (۴) نشان دادند که بیمارانی که حداقل ۳ ماه وراپامیل مصرف می کنند، افزایش تعداد

سیکلوسپورین و پردنیزولون در بیماران پیوندی، عمر پیوند را افزایش می‌دهد.

بلوک‌کننده‌های کلسیم باعث اتساع عروق کلیه می‌شوند که توأم کردن آنها با سیکلوسپورین که موجب انقباض عروق کلیه می‌شود، در بیماران قلبی واجد پیوند عضو کمک کننده می‌باشد (۲۰۱).

در این مطالعه، تمام بیماران که مدت بیش از ۳ ماه وراپامیل مصرف کرده بودند کاهش مشخصی در نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  داشتند که ناشی از افزایش CD8+ T-cells در آنها بوده است. این تغییرات در گروه شاهد دیده نشد.

طبق T-test و آنالیز واریانس مشخص گردید که افزایش CD8 + T-cells و کاهش نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  معنی‌دار است ( $P < 0/05$ )، ولی در مدت بررسی این کاهش سبب پیدایش عفونت‌های راجعه و یا فرصت‌طلب در بیماران نگردید. بنابراین در صورتی که از وراپامیل در کاهش فشار خون، مشکلات قلبی و آریتمی‌ها در بیماران پیوندی استفاده شود ممکن است در نگهداری پیوند کمک کننده باشد.

## منابع

لنفوسیت‌های T با CD8+ و در نتیجه کاهش نسبت  $\frac{CD4}{CD8}$  دارند. اثر ایمنوساپرشن بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم در مصرف توأم آنها با داروهای ایمنوساپرسیو مثل سیکلوسپورین و یا به تنهایی در مطالعه‌های توسط Tortorice و همکاران (۸) در آمریکا نشان داده شده است.

در این مطالعه وراپامیل در مصرف توأم با سیکلوسپورین در بیمارانی که پیوند کلیه داشتند توانست سطح زیر منحنی، حداکثر غلظت پلاسمایی، غلظت حالت تعادل (Steady state) و زیست دست‌یابی سیکلوسپورین را افزایش دهد. کاهش متابولیسم سیکلوسپورین توسط وراپامیل در این مطالعه ناشناخته است. این اثر وراپامیل در افزایش سطح سرمی سیکلوسپورین می‌تواند یک یافته با ارزش در درمان بیماران مبتلا به پرفشاری خونی باشد که پیوند کلیه شده‌اند.

در مطالعه Santhanthiran و همکاران (۷) نشان داده شد که مصرف توأم یک بلوک‌کننده کلسیم به همراه آزاتیوپرین و

- 1- Afizatos P., the immunosuppressive qualities of calcium channel blockers. Transplantation. 1993. 56: 1604.
- 2- Chitwood K., Heim - Duthov, KL Immunosuppressive properties of calcium channel blockers. Pharmacotherapy 1993, 13: 443-454.
- 3- Dumont. L.A., chen. H. Immunosuppressive properties of the benzodiazepine calcium channel antagonists, diltiazem & cletiazem with and without cyclosporine in heterotopic rat heart transplantation. Transplantation. 1993 56: 181-184.
- 4- Lehtonen L., the effect of calcium channel blockers on immune capacity of cardiovascular patients. J. Clin. Lab. Immunol. 1989. 30 (2): 75-80.
- 5- Morgano. A., Decreased lymphocyte blastogenesis IL-2 Production and NK activity following nifedipine administration to healthy humans. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990. 39: 545-550.
- 6- Richard M. Locksley, cell - Mediated Immunity and its role in host defense, Mandell, Douglas, Principles and practice of Infectious disease 1995 4th edition, 102-137.
- 7- Sathanthiran. M., Excellent outcome with a calcium channel blocker - supplemented immunosuppressive regimen in cadaveric renal transplantation. Transplantation 1993 55: 1008-13.
- 8- Tortorice M., Effect of calcium channel blockers on cyclosporine and its metabolites in renal transplant recipient. Ther. Drug. Monit 1990, 12: 321-328.
- 9- Antman Elliot M., Braunwald E., Acute M.I., Braunwald, Heart Disease, 1997, 5th edition, 1184.