

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

محسن صدقی پور^{۱*}

سید عبدالحسین طباطبایی^۲

فرشته سدادی^۳، داریوش کمال هدایت^۲

فرحناز نیک دوست^۴، حسین ساطع^۱

بتول قربانی یکتا^۴

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

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

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

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

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه جلال آل احمد، بیمارستان شریعی، گروه قلب و عروق، کد پستی

۱۴۱۱۷۱۳۱۳۵

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۶۴۷

E-mail: mohsen.sedghipour@yahoo.com

زمینه و هدف: هیپرتروفی بطن چپ (Left Ventricular Hypertrophy (LVH یکی از مهم ترین علل مرگ و میر در گیرندگان پیوند کلیه است و رگرسین هیپرتروفی در بطن چپ یک هدف مهم در گیرندگان پیوند کلیه می باشد. هدف پژوهش حاضر در یک مطالعه بالینی بررسی اثرات سیرولیموس (Sirolimus (SRL و سیکلوسپورین بر LVH و مقایسه آنها می باشد. روش بررسی: جمعیت مورد مطالعه بیماران دریافت کننده کلیه در بیمارستان دکتر شریعی تهران در سال های ۸۹-۱۳۸۸ می باشند. بیماران بر اساس نوع داروی ایمونوساپرسیو تجویز شده به دو گروه تقسیم شدند. گروه سیرولیموس و سیکلوسپورین. شاخصه های اکوکاردیوگرافی و بالینی آنها در ابتدا و پس از یک سال بررسی، ثبت و آنالیز شد. یافته ها: 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) طبقه بندی شدند. eGFR در گروه SRL از $53/7 \pm 7/9$ $ml/min/1.73m^2$ رسید، به علاوه ترشح پروتئین در ادرار در گروه SRL از $35/7 \pm 10$ $mg/24h$ رسید که این اختلاف معنی دار بوده و در گروه CNJ از $36/86 \pm 11$ به $36/19 \pm 8$ رسید. در ارتباط با داده های اکوکاردیوگرافی کاهش LVMi، LVM، PWD، IVSD بعد از پی گیری نسبت به حالت پایه در گروه SRL در مقایسه با گروه شاهد معنی دار بود ($P < 0/05$). داده های اکوکاردیوگرافی EF، RWT، EDD، FS در گروه SRL تفاوت معنی داری نسبت به گروه شاهد بعد از یک سال نداشت ($P > 0/05$). نتیجه گیری: مطالعه حاضر اولین مطالعه در ایران با بررسی جزیی اکوکاردیوگرافیک در مصرف SRL به صورت مطالعه بالینی بوده که نشان دهنده اثرات کاهنده SRL بر LVH می باشد.

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

مقدمه

به واسطه تداخل درمان ها می باشد.^۵ در مدل های حیوانی اثرات سیرولیموس (SRL) بر کاهش بار قلبی در LVH نشان داده شده است.^{۵-۷} مطالعات گذشته در نمونه های انسانی نشان دهنده اثرات بهتر SRL در مقایسه با سیکلوسپورین بر بقا، فشار خون و کیفیت زندگی می باشد.^{۸-۱۲} سیرولیموس جدید و قوی بوده و داروی غیر سمی با اثرات سرکوب کننده سیستم ایمنی است که با ویژگی های ضد تکثیر و به واسطه مکانیسم های 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 (Left Ventricular Hypertrophy (LVH یکی از مهم ترین علل مرگ و میر در گیرندگان پیوند کلیه است. رگرسین هیپرتروفی در بطن چپ یک هدف مهم در گیرندگان پیوند کلیه می باشد چرا که معمولا LVH همراه با کاهش بقا در طولانی مدت است.^۱ مطالعات گذشته نشان داده است که داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین باعث کاهش هیپرتروفی در بیماران که تحت رژیم سیکلوسپورین (Cyclosporin) هستند می گردد.^{۲-۴} احتمالا این اثرات

تعریف می‌شود یعنی اگر ضخامت $< 0/44$ بود به‌عنوان Concentric LVH 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 پروتیین 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 بیانیه 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% ، گلوبولونفریت (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 Glumerular 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 بیمار 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 $10/79 \pm 0/8$). PWD گروه SRL به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کم‌تر است $P = 0/0001$ ($12/25 \pm 1/2$ در برابر $10/79 \pm 0/8$).

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 Ventricular End Diastolic Diameter (LVEDD)، Posterior Wall Septal Thickness at end Diastole (IVSD) و Left Ventricular Mass (LVM) بر اساس فرمول‌های استاندارد در اکوکاردیوگرافی محاسبه شد.^۴ 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: $LVM = 1/04[(IVSD + PWD + EDD)^2 - EDD^2] \times 0/8 + 0/6$ به‌دست می‌آید. 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	سیکلوپورین	متغیرها
	میانگین ± خطای استاندارد	میانگین ± خطای استاندارد	
(P>۰/۰۵)	۶۷/۹۴±۳/۹	۶۸/۹±۵/۹	وزن در ابتدای مطالعه
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	۱/۷۸±۰/۰۷	۱/۷۸±۰/۰۹	مساحت سطح بدن در انتهای مطالعه (m ^۲)
(P>۰/۰۵)	۱/۳۲±۰/۰۲۶	۱/۲±۰/۰۲	کراتینین سرم در ابتدای مطالعه (mg/dl)
(P>۰/۰۵)	۱/۲۷±۰/۰۱۴	۱/۲±۰/۰۲	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)
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	۵/۵±۰/۰۹	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)
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	۳۳/۷±۷/۹	۳۶/۱±۸/۶	دفع پروتئین ادراری در انتهای مطالعه (mg/24h)
P=۰/۰۰۰۱	۱۲/۸±۰/۰۹	۱۱/۹±۱/۲	ضخامت دیواره بین بطنی در انتهای دیاستول (IVSD) در ابتدای مطالعه (mm)
(P>۰/۰۵)	۱۰/۷±۰/۰۸	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)
(P>۰/۰۵)	۴۷/۳±۴/۷	۴۶/۹±۹/۴	اندازه داخلی بطن چپ در انتهای دیاستول در انتهای مطالعه (mm)
P=۰/۰۰۰۱	۱۳/۰±۰/۰۷	۱۲/۱±۱/۱۸	ضخامت دیواره خلفی بطن چپ (LVPWD) در ابتدای مطالعه (mm)
(P>۰/۰۵)	۱۰/۹±۰/۰۹	۱۲/۲±۱/۲	ضخامت دیواره خلفی بطن چپ در انتهای مطالعه (mm)
(P>۰/۰۵)	۰/۵±۰/۰۰۶	۰/۴۹±۰/۰۱	RWT در ابتدای مطالعه
(P>۰/۰۵)	۰/۵±۰/۰۰۴	۰/۵۱±۰/۰۰۷	RWT در انتهای مطالعه
P=۰/۰۰۰۱	۲۴۳/۸±۳۵/۵	۲۲۰/۵±۵۰/۰	توده عضلانی بطن چپ (LVM) در ابتدای مطالعه (g)
(P>۰/۰۵)	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)
(P>۰/۰۵)	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 (%)
(P>۰/۰۵)	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 (%)
(P>۰/۰۵)	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

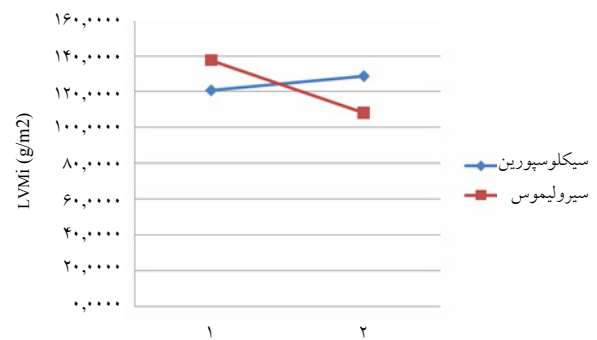
متغیرها	سیکلوسپورین	سیرولیموس	P
وزن پایه	میانگین ± خطای استاندارد	میانگین ± خطای استاندارد	
مساحت سطح بدن (BSA) (m ²)	۰/۰۶ ± ۰/۲۴	۰/۰۶ ± ۰/۲۱	۰/۰۹
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۰/۱ ± ۰/۱	۰/۰۹ ± ۰/۰۱	۰/۰۵
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	-۱/۳ ± ۰/۸	-۳/۱ ± ۱/۵	۰/۱۳
کراتینین سرم (mg/dL)	۰/۰ ± ۰/۱	۰/۰ ± ۰/۲	۰/۸۲
میزان تراوش گلوامرولی (ml/min/1.73 m ²)	-۱/۱ ± ۳/۸	-۱/۰ ± ۴/۳	۰/۹۲
تری‌گلیسرید سرم (mg/dl)	۹/۸ ± ۴۶/۹	-۸/۴ ± ۴۲/۵	۰/۱۶
دفع پروتئین ادراری (mg/24 h)	۰/۶ ± ۸/۰	۲/۰ ± ۶/۷	۰/۵۳
اسید اوریک سرم (mg/dl)	۰/۱ ± ۰/۹	-۰/۵ ± ۰/۷	۰/۰۱
کلسترول سرم (mg/dl)	-۲/۶ ± ۳۰/۳	-۲۴/۰ ± ۵۲/۴	۰/۰۶
ضخامت بین بطنی در انتهای دیاستول (mm)	-۰/۲ ± ۰/۱	۲/۶ ± ۰/۰۶	۰/۰۰۱
اندازه داخلی بطن چپ در انتهای دیاستول (EDD) (mm)	-۲/۱ ± ۱۴/۳	-۰/۱ ± ۰/۵	۰/۵۳
اندازه دیواره خلفی بطن چپ در انتهای دیاستول (PWD) (mm)	-۰/۱ ± ۰/۶	۲/۰ ± ۰/۳	۰/۰۰۱
RWT	-۱/۴ ± ۸/۷	۰/۸ ± ۰/۰۲	۰/۴۴۱
FS (%)	-۰/۰ ± ۱/۲	-۰/۳ ± ۰/۸۲	۰/۲۸
اندکس توده عضلانی بطن چپ (LVMI) (g/m ²)	-۷/۷ ± ۱۸/۵	۲۹/۵ ± ۹/۰	۰/۰۰۱
کسر تخلیه‌ای بطن چپ EF (%)	-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 $P=0/28$ EF گروه SRL نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد $P=0/28$ RWT گروه SRL نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد $P=0/441$ EDD گروه SRL نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد $P=0/53$ اثر تفاضل هر متغیر در ابتدا و بعد از پی‌گیری در بیماران در جدول ۲ آمده است.

بحث

مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر پس‌رفت LVH در گروه SRL نسبت به گروه سیکلوسپورین CNI بود. کاهش LVH در گیرندگان کلیه باعث افزایش بقا می‌شود.^۱ 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



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)

در برابر $10/97 \pm 0/9$ mm LVMI گروه SRL به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کم‌تر است $P=0/001$ $138/6 \pm 29$ در برابر $108/08 \pm 18$ g/m² (نمودار ۱). FS گروه SRL نسبت به گروه شاهد

پروتئین‌های 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 CYP3A4.1B یا CYP3A5 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 کاهنده 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 ۸۹-۱۳۸۸" 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.^{۵۷-۵} فسفریلاسیون پروتئین‌های ریبوزوم‌های S6 در گزارشات قبلی دلیل این امر عنوان شده است.^{۵۷} با فسفریله شدن ریبوزوم‌ها روند ترجمه RNA به پروتئین‌سازی 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 پروتئین 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 $1/73 \text{ m}^2/\text{min} \pm 7/13$ به $54/05 \pm 6$ رسید به‌علاوه ترشح پروتئین 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 ترشح پروتئین در ادرار در این مطالعه حایز اهمیت است. با توجه به این‌که در گزارش‌های قبلی Roodnat^{۱۸} افزایش پروتئین 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^{۱۶} 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 نفروپاتی حاصل از گرفت‌ها اهمیت ویژه‌ای دارد.^{۱۹} در مطالعات گذشته مکانیسم‌های که سیرولیموس اثرات خود را بر LVH می‌گذارد از شیوه‌های: ۱- فسفریله کردن پروتئین ریبوزومال S6. ۲- جلوگیری از سنتز پروتئین. 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 JI, 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.