

## اثرات آلپورینول بر بهبود اختلال عملکرد دیاستولی در بیماران مبتلا به هیپراوریسمی و بیماری کلیوی مرحله انتهایی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۶/۱۳

### چکیده

رویا ستارزاده بادکوبه،<sup>۱</sup> یونس نوذری<sup>۱</sup> فرنوش لارتنی،<sup>۲\*</sup> سعید صفری<sup>۲</sup> فرخ‌لقا احمدی،<sup>۳</sup> مهدیه امامی<sup>۱</sup>

۱- گروه قلب و عروق

۲- گروه جراحی عمومی

۳- گروه نفرولوژی

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بخش قلب و عروق.

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۶۴۷  
email: larti78@yahoo.com

**زمینه و هدف:** نقش رادیکال‌های آزاد اکسیژن در ایجاد پاتولوژی‌های مختلف قلبی شناخته شده است. تاثیر آلپورینول به عنوان یک مهارکننده گزانتین اکسیداز در کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و بهبود روندهای پاتولوژیک قلبی مورد توجه قرار گرفته و مطالعات حیوانی تاثیر آن را در بهبود دیلاتاسیون، هیپرتروفی و فیبروز بطن چپ و نیز قدرت انقباضی میوکارد نشان داده‌اند. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثرات آلپورینول در بهبود اختلال عملکرد دیاستولیک در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله انتهایی (ESRD) و هیپراوریسمی است. **روش بررسی:** یک مطالعه مداخله‌ای آینده‌نگر بر روی ۲۸ بیمار (۱۹ مرد و ۹ زن) مبتلا به ESRD و هیپراوریسمی انجام گرفت و در پایان یک ماه درمان با آلپورینول (۱۰۰mg روزانه)، شاخص‌های اکوکاردیوگرافیک مربوط به اختلال عملکرد دیاستولیک با شاخص‌های متناظر در ابتدای دوره درمان مقایسه شد. **یافته‌ها:** میانگین سطح اسید اوریک بیماران  $96/0 \pm 5/7$  mg/dl و میانگین کسر جهشی (EF) بیماران قبل و بعد از مطالعه به ترتیب  $44/28 \pm 9/8$ ٪ و  $44/64 \pm 9/7$ ٪ بود (فاقد تغییر معنی‌دار). تنها دو شاخص زمان انقباض ایزوولمیک (IVCT) و موج A معکوس (A reversal) کاهش معنی‌دار با مقدار p معادل  $0/012$  و  $0/028$  (به ترتیب) داشتند. تفاوت معنی‌داری بین درجه‌بندی شدت اختلال عملکرد دیاستولیک، قبل و بعد از درمان با آلپورینول وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** بهبود معنی‌دار حاصل در برخی از شاخص‌های مورد بررسی، فقط در گروه مردان (و نه زنان) تکرار شد که این موضوع می‌تواند حاکی از پاسخ بهتر مردان (در قیاس با زنان) به آلپورینول باشد. افزایش مدت درمان، انتخاب بهتر بیماران با کسر جهشی دارای توزیع نرمال (و گنجانیدن بیمارانی که شدت اختلال دیاستولیک بیشتری در ابتدای مطالعه داشته باشند) و نیز تکرار مطالعه در بیماران هیپراوریسمیک غیردیالیزی می‌تواند به حصول نتایج دقیق‌تری منجر شود.

**کلمات کلیدی:** آلپورینول، هیپراوریسمی، اختلال عملکرد دیاستولیک، بیماری مرحله انتهایی کلیه.

### مقدمه

توجه به XO و مهارکننده‌های آن از جمله آلپورینول و اکیس پورینول بیشتر شده است. XO سبب تبدیل هیپوگزانتین به گزانتین و سپس به اسید اوریک می‌شود<sup>۱</sup> و در شرایط پاتولوژیک متعددی از جمله بیماری‌های عروق کرونر<sup>۲</sup> و نارسایی قلب<sup>۳</sup> افزایش می‌یابد. بیماری‌های قلبی - عروقی یک علت مهم مرگ و میر در بیماران کلیوی مرحله انتهایی (ESRD) محسوب می‌شوند. اختلال عملکرد دیاستولیک قلب نیز به طور شایعی در بیماران تحت همودیالیز دیده می‌شود و یک علت مهم افت فشار حین دیالیز است.<sup>۴</sup> مطالعات بسیاری در مورد اسید اوریک و ارتباط

نقش رادیکال‌های آزاد اکسیژن یا همان اشکال واکنشی اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) در ایجاد بیماری‌ها از سال‌ها پیش شناخته شده و تلاش‌های زیادی در جهت ختنی کردن اثرات مخرب یا کاهش تولید آن‌ها صورت گرفته است. ROS در بدن توسط دو سیستم عمده تولید می‌شود: NADPH-اکسیداز و گزانتین اکسیداز (Xanthine Oxydase (XO). تحقیقات متعددی در مورد نقش استرس اکسیداتیو در پاتولوژی «شل شدن غیرطبیعی عروق» و باز آرایش (Remodeling) میوکارد صورت گرفته است اما در سال‌های اخیر

دیاستولیک یا اختلال در پر شدن بطن چپ، درجه Ia زیرگروهی است که اختلال در پر شدن همراه با شواهد افزایش فشار پرشدگی بطن چپ (LV) وجود دارد، درجه II اختلال عملکرد شبه طبیعی یا الگوی سودنرمال (Pseudonormal)، درجه III و IV اختلال عملکرد دیاستولیک یا الگوی رستریکتیو.<sup>۱۹</sup>

### روش بررسی

مطالعه انجام شده از نوع مداخله‌ای بود که بر روی ۲۸ بیمار ESRD مبتلا به هیپراوریسمی (اسید اوریک بیشتر از ۶/۵mg/dl در مردان و بیشتر از شش در زنان) و تحت همودیالیز در بخش دیالیز بیمارستان امام خمینی تهران، انجام شد. بیماران شرکت‌داده شده در مطالعه بر اساس فهرست الفبایی بخش دیالیز وارد مطالعه می‌شدند. از مجموع ۱۳۵ بیمار بخش همودیالیز در سال ۱۳۸۸، ۸۹ بیمار مبتلا به هیپراوریسمی بودند که از این تعداد ۴۰ نفر آلپورینول دریافت نمی‌کردند. تعداد ۳۷ بیمار بعد از ارایه کامل توضیحات مربوط به مطالعه، حاضر به شرکت در مطالعه شدند که از این تعداد ۹ نفر طی دوره یک‌ماهه پیگیری، از مطالعه خارج شدند؛ دو نفر فوت کردند، یک نفر تحت پیوند کلیه قرار گرفت و شش نفر حاضر به انجام اکوکاردیوگرافی در پایان دوره یک‌ماهه نشدند. مطالعه در نهایت با ۲۸ بیمار به اتمام رسید. هر یک از بیماران قبل از ورود به مطالعه، تحت اکوکاردیوگرافی قرار می‌گرفت و در صورت تایید اختلال عملکرد دیاستولیک و نداشتن معیارهای خروج از مطالعه (از جمله درمان قبلی با آلپورینول) تحت درمان با آلپورینول ۱۰۰ میلی‌گرم در روز (دوز تعدیل‌شده در بیماران ESRD) قرار می‌گرفت.

سایر معیارهای خروج عبارت بودند از: وجود رگورژیتاسیون شدید دریچه میترال و آئورت، ریتم AF، وجود تنگی دریچه میترال، مصرف دوز بالای لازیکس (بیشتر از ۸۰mg در روز) و تغییر رژیم دارویی بیمار در طول یک ماه مدت مطالعه. با توجه به اثر تغییرات پره‌لود بر عملکرد دیاستولیک، اکوکاردیوگرافی (اولیه و نهایی) در بیماران، بلافاصله پس از پایان دیالیز معمول چهار ساعته انجام می‌شد تا تاثیر آبگیری ناشی از دیالیز بر پره‌لود به حداقل برسد، در ضمن، برای تمام بیماران شرکت داده شده در مطالعه، آبگیری ثابت و همسان انجام می‌شد. وزن بیماران و فشارخون آنان در پایان هر جلسه دیالیز ثبت می‌گردید. رژیم دارویی بیماران در طول یک ماه مطالعه، کاملاً

آن با بیماری‌های قلبی-عروقی و نیز اثرات آلپورینول صورت گرفته است. بر اساس این مطالعات، هیپراوریسمی با عملکرد سیستولیک و دیاستولیک در بیماران کاردیومیوپاتی اتساعی Dilated Cardiomyopathy (DCM) همراهی دارد.<sup>۶</sup> آلپورینول اثرات مفیدی نیز در بهبود دیلاتاسیون بطن چپ، هیپرتروفی و فیروز بطن چپ در موش‌های مبتلا به انفارکتوس آزمایشی میوکارد داشت.<sup>۷</sup> این دارو در سگ‌های مبتلا به نارسایی قلب ناشی از ضربان سازی، سبب بهبود قدرت انقباضی میوکارد، کارایی مصرف اکسیژن و جلوگیری از انقباض عروقی سیستمیک شد.<sup>۸-۱۰</sup> مطالعات انسانی که بر روی اثرات آلپورینول انجام شده، حاکی از بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال در مبتلایان به سندرم متابولیک،<sup>۱۱</sup> کاهش حوادث ایسکمیک و میزان نزول قطعه ST بعد از عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر است.<sup>۱۲،۱۳</sup> البته نتایج همه مطالعات به نفع استفاده از آلپورینول نبوده است.<sup>۱۴،۱۵</sup> بررسی اثرات آلپورینول بر عملکرد دیاستولیک بسیار محدود است. در مطالعات حیوانی انجام شده روی خصوصیات لوسی‌تروپیک (Lusitropic) قلب یافته‌های متناقضی به دست آمد.<sup>۱۶،۱۷</sup> تنها یک مطالعه در سال ۲۰۰۷ به بررسی اثرات آلپورینول بر بهبود عملکرد دیاستولیک در مبتلایان به نارسایی مزمن قلب پرداخته که نتایج آن هنوز منتشر نشده است.<sup>۱۸</sup> با توجه به شیوع اختلال عملکرد دیاستولیک و هیپراوریسمی در بیماران ESRD، تصمیم گرفته شده تا اثرات آلپورینول بر اختلال عملکرد دیاستولیک در این بیماران بررسی شود. ارزیابی اختلال عملکرد دیاستولیک توسط اکوکاردیوگرافی از طریق بررسی شاخص‌های مختلفی صورت می‌گیرد: (۱) بیشینه سرعت جریان خون عبوری از دریچه میترال در ابتدا و انتهای دیاستول ( موج E و A و فاصله زمانی موج E تا رسیدن آن به خط پایه Deceleration Time (DT)، سرعت حرکت آنولوس دریچه میترال در ابتدا و انتهای دیاستول (موج E' و A')، (۳) سرعت جریان خون در وریدهای پلومونر در هنگام سیستول (S) و دیاستول (D) و انقباض دهلیزی (موج A بازگشتی یا A reversal)، (۴) سرعت پیشروی خون در داخل حفره بطن چپ (Vp)، (۵) شاخص‌های زمانی، زمان شل شدن (Relaxation) ایزوولمیک (IVRT)، زمان انقباض ایزوولمیک، زمان تخلیه (ET) و ایندکس Tie (IVCT+IVRT) / ET. با استفاده از شاخص‌های فوق، اختلال عملکرد دیاستولیک به چهار درجه تقسیم می‌شوند: درجه I اختلال عملکرد

ضخامت سپتوم در دیاستول در مردان بیشتر از  $1/3\text{cm}$  و در زنان بیشتر از  $1/2\text{cm}$  تعریف شد. از یک سری شاخص‌های ترکیبی مانند  $S/(S+D)$  و  $E/Vp$  نیز استفاده شد. انجام اکوکاردیوگرافی تنها توسط یک نفر صورت می‌گرفت اما تفسیر یافته‌های اکوکاردیوگرافی توسط یک فرد دیگر (استاد فلوشیپ اکوکاردیوگرافی) و بدون اطلاع وی از زمان مداخله صورت می‌گرفت. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۷ استفاده شد. همه متغیرهای مورد استفاده به جز EF توزیع نرمال داشتند لذا از آزمون Paired sample t-test در بررسی معنی‌دار شدن تغییرات متغیرهای کیفی و از آزمون Wilcoxon در بررسی تغییرات متغیرهای کمی غیرمستقل استفاده شد.  $p < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین سنی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه  $49/11 \pm 14/7$  سال بود.  $67/9\%$  از مذکر و  $32/1\%$  آن‌ها مونث بودند. میانگین مدت زمان درمان دیالیز در بیماران  $7/7 \pm 6/4$  سال بود. میانگین سطح اسید اوریک بیماران  $7/5 \pm 0/96\text{mg/dl}$  بود. شدت اختلال عملکرد دیاستولیک در بیماران قبل از شروع مطالعه به صورت زیر بود: درجه I ( $42/9\%$ )، درجه Ia ( $21/4\%$ )، درجه II ( $28/6\%$ ) و درجه III و IV ( $7/1\%$ ). توزیع علل ایجادکننده ESRD در بیماران مورد مطالعه بدین صورت بود: هیپرتانسیون ( $28/6\%$ )، دیابت ( $17/9\%$ ) و سایر موارد شامل گلوبولونفریت، کلیه پلی‌کیستیک و ESRD با علت ناشناخته بود. میانگین EF بیماران قبل از مطالعه  $44/28 \pm 9/8$  درصد و بعد از انجام مطالعه  $44/64 \pm 9/7$  درصد بود (فاقد تغییر معنی‌دار). آنالیز کلی داده‌ها (جدول ۱) نشان داد که تنها دو شاخص IVCT و A reversal کاهش معنی‌دار با مقدار  $p$  معادل  $0/028$  و  $0/012$  (به ترتیب) داشتند.

بدون تغییر نگه داشته می‌شد تا از هر گونه اثر ناشی از عوامل مخدوش‌کننده پیشگیری به عمل آید و به همین جهت هر بیماری که رژیم دارویی‌اش به هر دلیلی تغییر می‌کرد، از مطالعه خارج می‌شود. بیماران با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرافی کالر داپلر مارک Vivid 7 ساخت شرکت GE و دستگاه اکوکاردیوگرافی MyLab 50 با استفاده از یک ترانسیدوسر  $2/5-3/5\text{MHz}$  تحت اکوکاردیوگرافی قرار می‌گرفتند و داده‌های مورد نیاز اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. اکوکاردیوگرافی‌ها در وضعیت خوابیده به پهلو چپ صورت می‌گرفت و از نماهای استاندارد شامل نمای پاراسترنال و آپیکال استفاده می‌شد. اندازه‌گیری EF با استفاده از شیوه Eyeball و تنها توسط یک نفر صورت می‌گرفت.

سیگنال داپلر میترال در نمای چهار حفره‌ای آپیکال و پس از قرار دادن Sample Volume Pulse Doppler (SVPD) در سطح نوک لت در بچه‌های میترال ثبت می‌شد و پارامترهای E, A و E/A و DT محاسبه می‌شد. در نمای پنج حفره‌ای آپیکال، با قرار دادن SVPD بین فلوی خروجی بطن چپ و فلوی ورودی میترال، مقادیر شاخص‌های IVCT, IVRT و ET اندازه‌گیری می‌شد. اندازه‌گیری‌های داپلر بافتی نیز با قرار دادن SVPD  $5-10$  میلی‌متری روی آنولوس لترال میترال صورت می‌گرفت و E', A' و E'/A' محاسبه می‌شد. جهت اندازه‌گیری Vp از M-Mode رنگی و قرار دادن خط نشانگر در قسمت میانی ستون خون ورودی به میترال استفاده می‌شد. حد Nyquist به پایین‌ترین میزان خود رسانده و شیب سرعت اولین Aliasing از آنولوس میترال تا چهار سانتی‌متر داخل حفره LV اندازه‌گیری می‌شد. سرعت جریان خون در وریدهای پولمونر با قرار دادن SVPD در دهانه ورید پولمونر فوقانی راست در نمای آپیکال چهار حفره‌ای استخراج می‌شد. هیپرتروفی بطن چپ (LVH) به صورت اندازه

جدول-۱: مقایسه شاخص‌های دارای تغییر آماری معنی‌دار در پایان مطالعه

شاخص مورد بررسی	تعداد بیماران بررسی شده	متوسط شاخص در شروع مطالعه	متوسط شاخص در پایان مطالعه	P*
IVCT	۲۸ (کل گروه)	۶۲/۹۳	۵۸/۸۹	۰/۰۲۸
A reversal	۲۸ (کل گروه)	۲۳/۱۷	۱۹/۵۰	۰/۰۱۲
A reversal	۱۹ (گروه مردان)	۲۲/۷۳	۱۸/۷۳	۰/۰۰۹
IVCT	۱۹ (گروه مردان)	۷۲/۴۲	۶۰/۱۰	۰/۰۱۴
Tei index	۱۹ (گروه مردان)	۰/۷۷	۰/۶۵	۰/۰۳۷
A reversal	۱۲ (درجه I اختلال عملکرد دیاستولیک)	۲۴/۳۳	۲۰/۰۸	۰/۰۳۹

\* برای مقایسه داده‌های قبل و بعد از مطالعه از آزمون Paired sample t-test استفاده شده است. حد مرزی  $p < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

IVCT: Isovolemic Contraction Time, IVRT: Isovolemic Relaxation Time

در مبتلایان به نارسایی مزمن قلب پرداخته که نتایج آن هنوز منتشر نشده است. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی تاثیر آلپورینول بر سطح اسید اوریک در پایان طرح که مستلزم صرف هزینه اضافی بود، خودداری شد. آنالیز داده‌های حاصل از مطالعه، فقط بهبود معنی‌دار در دو شاخص IVCT و A reversal را نشان داد و تغییر معنی‌داری از نظر بهبود درجات اختلال عملکرد دیاستولیک در میان بیماران رخ نداد. بهبود معنی‌دار حاصل در برخی از شاخص‌های مورد بررسی، فقط در گروه مردان (و نه زنان) تکرار شد که این موضوع می‌تواند حاکی از پاسخ بهتر مردان (در قیاس با زنان) به آلپورینول باشد. با وجودی که بهبود معنی‌دار حاصل در شاخص‌های فوق را نمی‌توان مستقیماً به «یک کاربرد بالینی به‌خصوص» تفسیر کرد، این مطالعه و مطالعات دیگر صورت گرفته نشان می‌دهند که دست‌کم کاربرد سیستمی (یا دیاستولی) قلب ممکن است تغییرات مطلوبی نشان دهند و در مرحله بعدی، می‌توان این تاثیرات را بر روی کلاس عملکردی قلب بیمار هم سنجید. از با توجه به انجام شدن مطالعه در گروه پرخطر بیماران ESRD، ممکن است افزایش مدت درمان به حصول پاسخ بیشتر کمک کند. از سوی دیگر پایین نبودن چشمگیر EF و تعداد کم بیماران دچار اختلال پیشرفته دیاستولیک خود نیز می‌تواند در کوچک بودن پاسخ بیماران به آلپورینول نقش داشته باشد. بهبود IVCT که از شاخص‌های عملکرد سیستمیک است، تاییدی است بر مطالعات قبلی که نقش آلپورینول را در بهبود اختلال عملکرد سیستمیک نشان داده بودند. از سویی به نظر می‌رسد تکرار مطالعه‌ای که EF بیماران در آن توزیع نرمال داشته باشد (با افزایش حجم نمونه) و نیز انجام مطالعه در جمعیت بیماران غیردیالیزی مبتلا به هیپراوریسمی و بررسی اثرات آلپورینول بر اختلال عملکرد دیاستولیک در آن‌ها مناسب باشد.

آنالیز داده‌ها در گروه بیماران مذکر، کاهش معنی‌داری را در IVCT  $(p=0/014)$ ، A reversal  $(p=0/009)$  و اندکس Tei  $(p=0/037)$  نشان داد. آنالیز داده‌ها در ۱۲ بیمار مبتلا به درجه I اختلال عملکرد دیاستولیک، کاهش معنی‌داری را در A reversal  $(p=0/039)$  نشان داد. آنالیز داده‌ها در گروه بیماران مونث، افراد مبتلا به پرفشاری خون، افراد با EF کمتر از ۳۵ درصد و بیماران مبتلا به LVH تغییرات معنی‌داری را در هیچ کدام از شاخص‌ها نشان نداد که با توجه به تعداد کم بیماران حاضر در هر کدام از این زیرگروه‌ها، به لحاظ آماری قابل استناد نیست. برای بررسی تغییرات حاصل در گروه‌بندی بیماران از نظر درجه اختلال عملکرد دیاستولیک در پایان مطالعه (متغیر کیفی)، از روش Wilcoxon استفاده شد که تفاوت معنی‌داری بین درجه‌بندی‌ها قبل و بعد از درمان با آلپورینول وجود نداشت به نحوی که از میان ۲۸ بیمار، در ۲۲ بیمار درجه اختلال عملکرد دیاستولیک تغییر نکرده بود، وضع سه بیمار بهتر شده و وضع سه بیمار دیگر نیز بدتر شده بود.

## بحث

با توجه به شیوع بالای اختلال عملکرد دیاستولیک در بیماران ESRD و عوارض ناشی از این اختلال (علایم نارسایی و افت فشار حین دیالیز)، یافتن راه حلی جهت کاستن از این مشکل بالینی ضروری به نظر می‌رسد. استفاده از اثرات مطلوب آلپورینول روی اختلال عملکرد دیاستولیک (با توجه به اثرات ثابت‌شده آن در بهبود اختلال عملکرد سیستمی) فرضیه‌ای است که هدف از انجام این مطالعه را تشکیل می‌داد. تا زمان نگارش این مقاله مطالعه مشابهی که به بررسی اثرات آلپورینول بر شاخص‌های اکوکاردیوگرافیک عملکرد دیاستولیک پرداخته باشد، یافت نگردید و تنها یک مطالعه در سال ۲۰۰۷ به بررسی اثرات آلپورینول بر بهبود عملکرد دیاستولیک

## References

- Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555(Pt 3):589-606.
- Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, Brecht M, Gamez G, Tatge H, et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NADPH oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2003;107(10):1383-9.
- de Jong JW, Schoemaker RG, de Jonge R, Bernocchi P, Keijzer E, Harrison R, et al. Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32(11):2083-9.
- Drighil A, Madias JE, Mathewson JW, El Mosalami H, El Badaoui N, Ramdani B, et al. Haemodialysis: effects of acute decrease in preload on tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic function of the left and right ventricles. *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):530-5.

5. Gagliardi GM, Rossi S, Manes MT, Gerace G, Martire V, Caruso F, et al. Impact of left ventricular patterns and diastolic dysfunction on hemodialysis patients. *G Ital Nefrol* 2004;21(1):45-50.
6. Cicoira M, Zanolta L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2002;143(6):1107-11.
7. Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Müller M, et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? *Circulation* 2004;110(15):2175-9.
8. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O, Thakkar RN, Tunin RS, Senzaki H, et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1999;85(5):437-45.
9. Saavedra WF, Paolocci N, St John ME, Skaf MW, Stewart GC, Xie JS, et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002;90(3):297-304.
10. Amado LC, Saliaris AP, Raju SV, Lehrke S, St John M, Xie J, et al. Xanthine oxidase inhibition ameliorates cardiovascular dysfunction in dogs with pacing-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39(3):531-6.
11. Yiginer O, Ozcelik F, Inanc T, Aparci M, Ozmen N, Cingozbay BY, et al. Allopurinol improves endothelial function and reduces oxidant-inflammatory enzyme of myeloperoxidase in metabolic syndrome. *Clin Res Cardiol* 2008;97(5):334-40.
12. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO, 3rd, Quyyumi AA, Panza JA. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension* 1997;30(1 Pt 1):57-63.
13. Sisto T, Paaajanen H, Metsa-Ketela T, Harmoinen A, Nordback I, Tarkka M. Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset events in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;59(6):1519-23.
14. Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM, Mangal B, Brown J, Pérez NG. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Card Fail* 2006;12(7):491-8.
15. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2006;8(7):764-6.
16. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(12):2572-9.
17. Saliaris AP, Amado LC, Minhas KM, Schuleri KH, Lehrke S, John MS, et al. Chronic allopurinol administration ameliorates maladaptive alterations in Ca<sup>2+</sup> cycling proteins and beta-adrenergic hyporesponsiveness in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(3):H1328-35.
18. Effects of allopurinol on diastolic function in chronic heart failure patients. Principal investigator: Mariantonietta Cicoira, MD, PhD Division of Cardiology. Italy: University of Verona, 2003.
19. Oh JK, Seward JB, Tajik JA. Assessment of diastolic function and diastolic heart failure. In: Oh JK, Seward JB, Tajik JA, editors. *The Echo Manual*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 120-42.

## Allopurinol effects on diastolic dysfunction in ESRD patients with hyperuricemia

Received: June 13, 2010 Accepted: September 04, 2010

### Abstract

Roya Sattarzade Badkoobeh MD.<sup>1</sup>  
Yoonos Nozari MD.<sup>1</sup>  
Farnoosh Larti MD.<sup>\*1</sup>  
Saeed Safari MD.<sup>2</sup>  
Farokhlegha Ahmadi MD.<sup>3</sup>  
Mahdie Emami MD.<sup>1</sup>

1- Department of Cardiology,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of General Surgery,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Nephrology,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.

**Background:** The role of reactive oxygen species (ROS) in the pathogenesis of different cardiac diseases has been documented. Recently, effect of allopurinol in decreasing the production of ROS and improving cardiovascular pathogenesis has come into scientific interest. Animal studies have documented the benefit of allopurinol in improving left ventricular dilatation, hypertrophy and fibrosis, and myocardial contractility and in the prevention of systemic vasoconstriction. The aim of this study was to evaluate the effect of allopurinol in improving diastolic dysfunction in ESRD patients with hyperuricemia.

**Methods:** This was an interventional study on 28 patients (19 males and 9 females) with ESRD and hyperuricemia. At the end of a one-month course of allopurinol therapy (100 mg daily), echocardiographic indices of diastolic dysfunction were measured and compared to the baseline indices.

**Results:** The mean level of uric acid was  $7.5 \pm 0.96$  mg/dl. The mean EF before and after the study were  $44.28 \pm 9.8$  and  $44.64 \pm 9.7$ , (no significant difference), respectively. The two indices of IVCT and A reversal were shown to have significant improvement after therapy ( $p=0.028$  and  $0.012$ , respectively). The grading of diastolic dysfunction didn't improve significantly after treatment with allopurinol.

**Conclusion:** Significant improvement in some of studied indices, reproduced only in male subgroup of patients that might be related to a better response of males to allopurinol, however, a longer course of treatment may result in more favorable responses. Better patient selection in terms of "EF"s with normal distribution and repeating the study in non-dialysis hyperuricemic patients may result in more accurate information.

**Keywords:** Allopurinol, hyperuricemia, diastolic dysfunction, ESRD.

\*Corresponding author: Keshavarz Blvd,  
Imam Khomeini Hospital Complex,  
Department of Cardiology, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21- 61192647  
email: larti78@yahoo.com