

بررسی اثرات انالاپریل و لوزارتان بر کاهش سطوح هموگلوبین در بیماران پیوند کلیه ای مطابق با پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین

دکتر محمد آقائی شهسواری^۱، دکتر مسعود نوروزیان اول^۲، دکتر پگاه ویسی^۳، دکتر حسن ارگانی^۴،
دکتر امیر قربانی حق جو^۵، دکتر نادره رشتچی زاده^۶

تاریخ دریافت 85/06/13، تاریخ پذیرش 85/11/18

چکیده

پیش زمینه و هدف: اثرات بلوک سیستم رنین - آنژیوتانسین بر کاهش غلظت هموگلوبین در بیماران پیوند کلیه ای جای تردید است. در بررسی حاضر تأثیر داروهای انالاپریل و لوزارتان بر روی غلظت هموگلوبین مطابق با پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین مورد ارزیابی قرار گرفته است. **مواد و روش کار:** بعد از تعیین پلی مورفیسم های سیستم رنین - آنژیوتانسین، شامل ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین (I/D)، آنژیوتانسینوزن (M235T) و رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II (A1166C) توسط واکنش زنجیره ای پلی مراز، ۷۰ بیمار پیوند کلیه ای به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند، گروه اول (۱۵ بیمار) و دوم (۲۰ بیمار) به ترتیب تنها با ۱۰mg/d انالاپریل و ۵۰mg/d لوزارتان درمان شدند. گروه سوم (۱۲ بیمار) به عنوان کنترل مثبت هر دو این داروها را با همان دوز دریافت کردند و گروه چهارم (۲۲ بیمار) به عنوان کنترل منفی هیچ دارویی دریافت نکردند. پروتکل درمانی به مدت ۱۶ هفته ادامه داشت. شمارش سلول های خونی (CBC) قبل از درمان و سپس هر دو ماه اندازه گیری شد. در این مطالعه $P < 0.05$ به عنوان رابطه معنی دار شناخته شده است. **نتایج:** درمان برای چهار ماه سطوح هموگلوبین را در گروه های کنترل مثبت (کاهش از $14/15 \pm 0/94$ g/dl به $14/06 \pm 0/66$ g/dl، $p=0.000$)، انالاپریل (کاهش از $14 \pm 0/86$ g/dl به $13/11 \pm 0/82$ g/dl، $p=0/02$) و لوزارتان (کاهش از $14/12 \pm 0/90$ g/dl به $13/25 \pm 0/72$ g/dl، $p=0/01$) کاهش داد. در گروه کنترل منفی هیچ تغییر معنی داری در سطح هموگلوبین وجود نداشت (تغییر از $13/55 \pm 0/70$ g/dl به $13/26 \pm 0/69$ g/dl، $p=0/22$) اما هیچ کدام از رژیم های دارویی ذکر شده در کاهش سطوح هموگلوبین بر همدیگر ارجحیت نداشتند ($p=0/21$). ژنوتیپ DD پلی مورفیسم آنزیم مبدل آنژیوتانسین تنها ژنوتیپ از ژنوتیپ های پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین در ارتباط با غلظت بالای هموگلوبین بود ($14/29 \pm 0/41$ g/dl در ژنوتیپ DD در مقابل با $13/44 \pm 0/76$ g/dl در ژنوتیپ غیر DD). اما هیچ کدام از پلی مورفیسم های ذکر شده تأثیری در کاهش سطوح هموگلوبین مطابق با رژیم های درمانی ذکر شده نداشتند.

بحث و نتیجه گیری: نتایج ارزشمند این مطالعه حاکی از آن است که دوز پائین داروهای انالاپریل و لوزارتان بدون در نظر گرفتن پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین می تواند سطوح هموگلوبین را کاهش دهد. با این وجود ژنوتیپ DD پلی مورفیسم آنزیم مبدل آنژیوتانسین از غلظت هموگلوبین بالایی برخوردار بود.

کل واژگان: پلی مورفیسم های سیستم رنین - آنژیوتانسین، لوزارتان، انالاپریل، پیوند کلیه، هموگلوبین

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره سوم، ص ۵۸۸-۵۸۲، پاییز ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، صندوق پستی: ۱۳۴-۵۱۶۵۵ ناحیه پستی دانشگاه تبریز، تلفن: ۰۴۱۱۳۳۶۳۲۳۱، فاکس: ۰۹۱۴۴۱۱۲۲۳۹

Email: dr_mash1951@yahoo.com

^۱ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

^۲ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۳ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۴ دانشیار نفروولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

^۵ استادیار بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۶ دانشیار بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات کاربردی - داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

اریتروسیتوز به عنوان یک عارضه شایع پیوند کلیه گزارش شده است که در حدود ۲۲-۹ درصد در دریافت کنندگان پیوند اتفاق افتاده و اغلب در طول دو سال اول بعد پیوند ادامه دارد. به نظر می رسد یکی از عوامل ایجاد اریتروسیتوز مربوط به کاربرد سیکلوسپورین باشد که مورد اخیر می تواند در ارتباط با مهار تولیدات سیتوکائین هائی باشد که باعث مهار اریتروپوئز می شود. سطوح بالای اریتروپوئتین از منشاء کلیه های native تقریباً ۵۰ درصد موارد ایجاد این مشکل را شامل می شود. سایر مکانیسم های ایجاد اریتروسیتوز شامل: تغییرات سیستم فیدبک هماتوکریت-اریتروپوئتین و حساسیت بالای مغز استخوان به هماتوکریت می باشند (۱). بر اساس مشاهدات موجود مبنی بر اینکه داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین نوع II باعث ایجاد آنمی می شود، تحقیقات بی شماری در مورد درمان اریتروسیتوز بیماران پیوند کلیه ای با این داروها انجام شده است (۴-۱). داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین به عنوان عامل موثر در کاهش هموگلوبین در بیماران اریتروسیتوز بعد پیوند شناخته شده است. اخیراً در کنار این داروها، بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین نیز به منظور درمان این عارضه کاربرد داشته اند (۴). اما با این وجود، مکانیسم زمینه ای مرتبط با اریتروسیتوز بعد پیوند و کاهش غلظت هموگلوبین توسط این داروها هنوز به صورت ناشناخته باقی مانده است، با این اوصاف تأثیر احتمالی داروهای یاد شده در کاهش هموگلوبین بیماران پیوند کلیه ای به صورت ثانویه به نقش پلی مورفیک سیستم های سیستم رنین - آنژیوتانسین نسبت داده شده است (۶-۴).

هدف این مطالعه مقایسه تأثیر داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (انالاپریل) و / یا بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین نوع II (لوزارتان) در کاهش مقدار هموگلوبین و همچنین بررسی نقش پلی مورفیک سیستم رنین - آنژیوتانسین بر مقدار هموگلوبین قبل و بعد از درمان های مذکور می باشد.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر در مرکز تحقیقات کاربردی-داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز از سال ۲۰۰۳ تا سال ۲۰۰۵ انجام شده است. بعد از اخذ رضایت نامه آگاهانه از بیماران که رضایت نامه مذکور در کمیته اخلاقی این مرکز مورد تأیید قرار گرفته بود (۷۰ (۴۰ مرد و ۳۰ زن با میانگین سنی $61/38 \pm 36/47$) بیمار پیوند کلیه ای وارد مطالعه شدند. همگی آنها در مدت ۶ ماه گذشته و بیشتر مورد

پیوند قرار گرفته بودند و عملکرد کلیه پیوندی ثابتی (کراتینین سرم کمتر از $2/2 \text{ mg/dl}$) داشتند. تمامی بیماران تحت درمان سه گانه ایمنوساپرسیو شامل سیکلوسپورین + پردنیزولون + آزاتیوپرین یا مایکو فنولات مفتیل بودند و هیچ کدام از آنها دیابتیک و سیگاری نبوده و از داروهای نظیر دیورتیک ها، بتابلوکرها، مهار کننده HMG-COA reductase در سه ماه قبل از شروع مطالعه استفاده نکرده بودند. همچنین هیچ کدام از بیماران تنگی شریان کلیه پیوندی و پیوند مجدد نداشتند.

برای تعیین پلی مورفیک سیستم رنین - آنژیوتانسین شامل ژن های ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین (I/D)، آنژیوتانسینوزن (M235T) و رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II (A1166C) از نمونه خون وریدی که در لوله آزمایش حاوی آنتی کوآگولان EDTA جمع آوری شده بود، استفاده شده است. سپس DNA ژنومی از لکوسیت ها خون محیطی جدا شد. کل مراحل انجام و پروسه های آزمایشگاهی براساس توصیه ها و دستورالعمل های کارخانه سازنده، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی PCR در هر بخش و آنزیم مناسب محدود شده هر قسمت انجام شد (۹-۷). در این مطالعه پروفایل لیپیدی (HDL کلسترول، LDL کلسترول، کلسترول تام، تری گلیسرید)، اوره، کراتینین توسط متد آنزیماتیک استاندارد با دستگاه اتوآنالیزر کوباس میرا مورد سنجش قرار گرفت.

در نهایت اینکه میزان سطح سرمی سیکلوسپورین توسط روش رادیوایمنواسی اندازه گیری شد (Kontron, Laborgerätee Börse Inc., Switzerland). بعد از تعیین پلی مورفیک سیستم رنین - آنژیوتانسین و تبدیل داروهای آنتی هایپرتانسیو (نظیر بلوک کننده کانال کلسیم) در بیماران هایپرتانسیو به داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (انالاپریل، ساخت کارخانه رازک) و / یا بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین نوع II (لوزارتان، ساخت کارخانه پورسینا)، کلیه بیماران به چهار گروه تقسیم شدند، گروه های اول و دوم شامل ۱۵ و ۲۰ بیمار به ترتیب به تنهایی با 10 mg/d انالاپریل و 50 mg/dl لوزارتان درمان شدند. گروه سوم (۱۳ بیمار) به عنوان کنترل مثبت هر دوی آن داروها را با همان دوز دریافت کردند و در نهایت گروه چهارم (۲۲ بیمار) به عنوان کنترل منفی هیچ داروئی دریافت نکردند. داروها برای تمامی بیماران با دوزهای کم ($2/5 \text{ mg/d}$ برای انالاپریل و 25 mg/d برای لوزارتان) شروع شده و به تدریج به همان دوزهای درمانی ذکر شده افزایش داده شد. هدف درمانی فشار خون در بیماران در حدی بود که افت فشار خون سیمتوماتیک در آنها ایجاد نشود. در تمامی بیماران بعد از رسیدن دوز داروها به دوز مورد نظر ذکر شده، درمان اصلی بیماران به مدت ۱۶ هفته تحت پیگیری و درمان قرار گرفتند (درمان

اصلی)، قبل و بعد از ۲ و ۴ ماه مداخله، آزمایشات CBC، الکترولیت‌های سرم، اوره، کراتینین، سطح سکیلوسپورین و پروفایل لیپیدی مورد سنجش قرار گرفت. در طول تمامی این مدت، بیماران به طور متناوب و مکرر (هر هفته) از نظر فشار خون، تست‌های عملکردی کلیوی و عوارض این داروها نظیر هایپرکالمی، سرفه و سایر واکنش‌های دارویی مورد معاینه و بررسی قرار می‌گرفتند. جهت آنالیز آماری از SPSS نسخه ۱۱/۰ استفاده شد. تمامی مشخصات بالینی با تست‌های آماری پارامتریک و غیر پارامتریک مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. در این مطالعه $p \leq 0/05$ به عنوان رابطه معنی‌داری شناخته شده است.

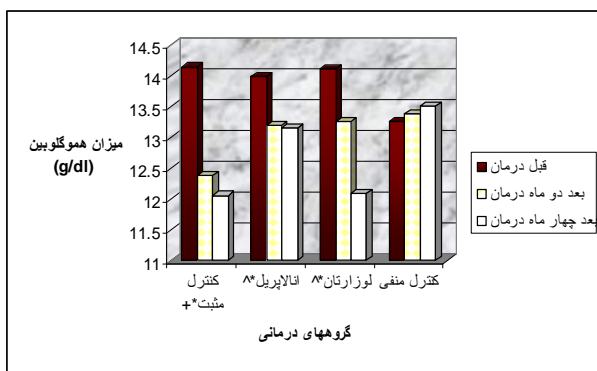
نتایج

جدول یک اطلاعات دموگرافیک بیماران را در چهار گروه درمانی نشان می‌دهد. بر اساس اطلاعات موجود در این جدول هیچ اختلاف معنی‌داری بر اساس مولفه‌های سن، جنس، مدت زمان بعد پیوند و مدت دیالیز قبل از پیوند، عامل زمینه‌ای منجر به نارسایی کلیوی، نوع درمان ایمنوساپرسیو و پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین بین چهار گروه درمانی وجود نداشت. قبل از شروع مداخله درمانی، هیچ اختلاف معنی‌داری در میزان هموگلوبین پایه بین چهار گروه درمانی وجود نداشت ($P=0/67$). بعد از شروع درمان، ۳ بیمار به علت عوارض دارویی (دو بیمار به علت هایپرکالمی و یک بیمار به علت سرفه‌های خشک) از مطالعه خارج شدند.

بعد از ۲ ماه مداخله دارویی، سطح هموگلوبین تنها در گروه کنترل مثبت به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P=0/01$ ، $12/39 \pm 0/92 \text{ g/dl}$ به $14/15 \pm 0/94 \text{ g/dl}$ ، شکل ۱). قبل از شروع مداخله در گروه انالاپریل، لوزارتان و کنترل منفی سطوح هموگلوبین به ترتیب عبارت بودند از $14 \pm 0/86 \text{ g/dl}$ ، $14/12 \pm 0/90 \text{ g/dl}$ و $13/27 \pm 0/70 \text{ g/dl}$. بعد از ۲ ماه درمان سطوح هموگلوبین در گروه‌های ذکر شده به ترتیب به این صورت تغییر یافت $13/20 \pm 0/10 \text{ g/dl}$ در گروه انالاپریل، $13/27 \pm 0/78 \text{ g/dl}$ در گروه لوزارتان و $13/39 \pm 0/76 \text{ g/dl}$ در گروه کنترل منفی. بنابراین درمان دو ماهه انالاپریل یا لوزارتان به تنهایی نتوانسته بود سطوح هموگلوبین را به صورت معنی‌داری کاهش دهد (به ترتیب $P=0/32$ و $P=0/22$ ، شکل ۱). اما درمان برای دو ماه دیگر (مجموعاً چهار ماه) نشان داد که سطوح هموگلوبین به طور معنی‌دار به واسطه دریافت انالاپریل و لوزارتان کاهش می‌یابد (به ترتیب کاهش به $13/15 \pm 0/82 \text{ g/dl}$ و

کنترل مثبت، انالاپریل و لوزارتان اختلاف معنی‌داری نداشت. ژنوتیپ DD ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین تنها ژنوتیپ در پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین بود که با غلظت بالای هموگلوبین ارتباط داشت (هموگلوبین $14/29 \pm 0/41 \text{ g/dl}$ در ژنوتیپ DD در مقابل $13/44 \pm 0/76 \text{ g/dl}$ ژنوتیپ غیر DD، جدول ۲). اما هیچ کدام از پلی مورفیسم‌های سیستم رنین - آنژیوتانسین همچنین هیچ کدام از پلی مورفیسم‌های (به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر) تأثیری در کاهش سطوح هموگلوبین قبل و بعد از درمان نداشتند. بین میزان هموگلوبین و نوع درمان ایمنوساپرسیو (آزاتیوپرین یا مایکو فنولات مفتیل) اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/31$).

به منظور ارزیابی safety داروها هیچ تغییر معنی‌داری در اندازه کراتینین سرم، اوره، الکترولیت‌ها و سطح سکیلوسپورین ایجاد نشد ($P>0/05$). فشار متوسط شریانی هم در هیچ کدام از گروه‌های موجود به طور معنی‌داری تغییر نیافت (جدول ۳).



شکل ۱- تغییرات میانگین سطوح هموگلوبین بعد درمان در گروه‌های کنترل مثبت (n=۱۳)، انالاپریل (n=۱۴)، لوزارتان (n=۱۸)، و کنترل منفی (n=۲۲)، در بیماران پیوند کلیه‌ای، +* معنی‌دار در ۲ ماه درمان، *^۸ معنی‌دار تنها در ۴ ماه درمان

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران پیوند کلیه ای در گروه های مختلف دارویی

P.value	کنترل منفی	کنترل مثبت	لوزارتان	انالاپریل	مؤلفه ها
غیرمعنی دار	$37/33 \pm 6/27$	$37/33 \pm 6/42$	$37/68 \pm 4/97$	$32/41 \pm 1/82$	سن (سال)
غیرمعنی دار	۸/۱۴	۹/۴	۱۲/۸	۹/۶	جنسیت (مرد/زن)
غیرمعنی دار	$44/94 \pm 12/54$	$39/54 \pm 16/24$	$20/10 \pm 10/58$	$50/08 \pm 22/06$	مدت زمان بعد پیوند (ماه)
غیرمعنی دار	$20/26 \pm 9/01$	$13/57 \pm 1/83$	$19/84 \pm 1/42$	$21/6 \pm 15/68$	مدت زمان دیالیز قبل پیوند (ماه)
غیرمعنی دار					علت زمینه ای نارسایی کلیه
	۴	۴	۸	۳	- گلوبولونفرویت مزمن
	۳	۲	۲	۲	- پیلونفریت مزمن
	۲	۱	۱	۲	- کلیه پلی کیستیک بالغین
	۲	۱	۲	۱	- دیابت شیرین
	۱	۱	۱	۱	- بیماریهای بافت همبند
	۱	-	۱	-	- سندرم آلپورت
	۲	-	۱	۲	- هیپرتانسیون
	۷	۴	۴	۴	- علت ناشناخته
غیرمعنی دار					درمان ایمنوساپرسیو
	۱۲	۷	۱۰	۷	- سیکلوسپورین + کورتن + ایموران
	۱۰	۶	۱۰	۸	- سیکلوسپورین + کورتن + سل سپت
					پلی مورفیسم سیستم رنین -
غیرمعنی دار					- ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین
	۱۰	۶	۷	۸	DD
	۱۲	۷	۱۳	۷	non-DD
غیرمعنی دار					- ژنوتیپ آنژیوتانسینوزن
	۱۰	۵	۱۴	۹	TT
	۱۲	۸	۶	۶	non-TT
غیرمعنی دار					- ژنوتیپ رسپتور نوع I آنژیوتانسین
	۶	۲	۴	۴	CC
	۱۶	۱۱	۱۶	۱۱	non-CC

RTx, Renal Transplantation. GN, Glomerulonephritis. PN, Pyelonephritis. ADPKD, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.

DMgen, Diabetes Mellitus. HTN, Hypertension. CsA, Cyclosporine. PRD, Prednisolone. AZA, Azathioprine. NS, Not Significant.

جدول ۲- مؤلفه های هموگلوبین و هماتوکریت بین پلی مورفیسیم های سیستم رنین - آنژیوتانسین

قبل از مداخله دارویی در بیماران پیوند کلیه ای

هماتوکریت (%)	هموگلوبین (g/dl)	مؤلفه ها پلی مورفیسیم سیستم رنین - آنژیوتانسین
		ژنوتیپ آنزیم مبدل آنژیوتانسین
$40 \pm 1/15^*$	$14/29 \pm 0/41^*$	DD -
$37/63 \pm 2/12$	$13/44 \pm 0/76$	non-DD -
		ژنوتیپ آنژیوتانسینوژن
$38/50 \pm 1/09$	$13/75 \pm 0/39$	TT -
$36/44 \pm 2/12$	$13/73 \pm 0/49$	non-TT -
		ژنوتیپ رسپتور نوع I آنژیوتانسین
$37/52 \pm 1/96$	$13/40 \pm 0/70$	CC -
$38/55 \pm 0/98$	$13/77 \pm 0/32$	non-CC -

*معنی دار بین ژنوتیپ های آنزیم مبدل آنژیوتانسین

جدول ۳. مؤلفه های آزمایشگاهی بیماران پیوند کلیه ای قبل و بعد از دو ماه درمان

P.value	کنترل منفی (n=22)		کنترل مثبت (n=13)		لوزارتان (n=18)		انالاپریل (n=14)		مؤلفه ها
	بعد درمان	قبل درمان	بعد درمان	قبل درمان	بعد درمان	قبل درمان	بعد درمان	قبل درمان	
	39/9±2/4	40/6±1/4	37/4±2/6	40/7±1/5	38/7±2/7	40/7±2/3	38/5±2/8	40/7±2/1	هماتوکریت (%)
	41/7±19/2	42/1±16/5	53/4±9/3	40/2±18/0	43/0±6/1	37/7±6/5	48/4±8/4	41/3±7/2	اوره (mg/dl)
	1/30±0/05	1/35±0/06	1/46±0/22	1/27±0/12	1/48±0/07	1/40±0/08	1/47±0/15	1/15±0/07	کراتی نین (mg/dl)
	139±8	140±5	135±6	139±3	135±5	138±9	138±7	137±5	سدیم (mEq/L)
	3/90±0/1	4/0±0/1	4/80±0/4	4/20±0/3	4/50±0/1	4/50±0/2	4/58±0/02	4/61±0/3	پتاسیم (mEq/L)
	272±34	250±26	247±23	235±22	222±24	256±25	176±33	194±22	سطح سیکلوسپورین (ng/ml)
	97/0±13/8	94/0±14/1	84/0±18/3	104±9/1	100±11/8	105±12/4	93/0±10/5	95/0±14/8	فشار متوسط شریانی
	56/0±7/25	50/8±7/64	45/5±5/61	46/81±8/19	45/5±6/01	45/8±6/46	54/5±7/84	43/0±10/28	HDL-C (mg/dl)
	126±16/6	109±18/6	137±16/8	135±14/7	122±18/0	105±14/8	119±24/6	121±24/3	LDL-C (mg/dl)
	151±32/3	141±36/2	209±42/6	235±34/3	261±54/0	220±13/1	175±33/1	130±30/3	تری گلیسرید (mg/dl)
	195±29/8	184±20/4	203±26/2	227±35/2	215±26/8	191±22/4	208±31/3	199±26/8	کلسترول تام (mg/dl)

Abbreviation: CsA, cyclosporine. MAP, Mean Arterial Pressure.

در کاهش سطوح هموگلوبین در بیماران پیوند کلیه ای مطابق با نتایج مطالعات قبلی بود. Tylicki و همکارانش کاهش معنی دار سطح هموگلوبین را بعد درمان با لوزارتان در بیماران پیوند

بحث

یافته های مطالعه ما در مورد نقش داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین

کلیه ای گزارش دادند (۱۰). مطالعه دیگر آشکار کرد که درمان با مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین غلظت هموگلوبین را کاهش می دهد (۲). با وجود این، تأثیر پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین در مورد جواب به درمان با این داروهای یاد شده هنوز به طور کامل مشخص نیست (۶). همچنین مکانیسم زمینه ای اریتروسیتوز مرتبط با پیوند و کاهش هموگلوبین با داروهای لوزارتان و انالاپریل هنوز اثبات نشده است (۱۲ و ۱۱). گزارش شده است که در افراد سالم و همچنین در بیماران با نارسایی متوسط کلیوی و دیالیزی داروهای مذکور باعث کاهش هموگلوبین می شود (۱۳). بنابراین ما تأثیر ترکیب درمان با لوزارتان و انالاپریل را در مقابل درمان تک دارویی با داروهای یاد شده در کاهش سطح هموگلوبین در بیماران پیوند کلیه ای مورد ارزیابی قرار دادیم. این موضوع نشان داد که درمان با ۵mg انالاپریل و / یا ۲۵mg لوزارتان (دو بار در روز مجموعاً ۱۰mg انالاپریل و ۵۰mg لوزارتان) برای چهار ماه سطوح هموگلوبین را به طور معنی داری کاهش می دهد. همچنین درمان ترکیبی به مدت دو ماه سطح هموگلوبین را به طور معنی داری کاهش می دهد. اما هیچ کدام از داروهای یاد شده به تنهایی قادر به کاهش سطح هموگلوبین در مدت دو ماه نیستند. مکانیسمی که از طریق آن داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین باعث کاهش سطح هموگلوبین می شود کاملاً مشخص نشده است (۴). اما بررسی های اخیر حاکی از آن است که فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین موجب تولید اریتروپوئیتین می شود. در مدل های حیوانی، هیپوکسی باعث افزایش سطح اریتروپوئیتین و رنین می شود. همچنین تجویز رنین همولوگ باعث افزایش سطوح اریتروپوئیتین پلاسمائی می شود طوری که این پاسخ با تجویز کاپتوپریل کاهش یافته و به وسیله انفوزیون آنژیوتانسین II حفظ می گردد (۱۳). در بیماران پیوند کلیه ای تولید رنین از کلیه های native افزایش می یابد طوری که غلظت رنین پلاسمایی و اندازه اریتروپوئیتین جریان خون وریدی کلیه های native کاملاً در ارتباط با یکدیگر است (۱۴). این اطلاعات بیان گر آن هستند که در کلیه های native هر دوی داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین باعث کاهش رنین و اریتروپوئیتین از طریق کاهش تولید اریتروپوئیتین ناشی از کاهش عملکرد آنژیوتانسین II می شود. این داروها باعث کاهش تولیدات اریتروپوئیتین از طریق تغییر در جریان خون کلیوی و به دنبال آن ساپرس تحویل اکسیژن و یا ساپرس مستقیم سنتز هورمونی می شود (۱۳).

اثرات داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین بر کاهش غلظت هموگلوبین دال

بر این مطلب است که پلی مورفیسم های سیستم رنین - آنژیوتانسین نقش مهمی در اریتروسیتوز بعد پیوند کلیه دارد. مطالعات قبلی تنها بر روی قسمتی از پلی مورفیسم سیستم رنین - آنژیوتانسین محدود شده است. در یک مطالعه، ژنوتیپ DD پلی مورفیسم آنزیم مبدل آنژیوتانسین در ارتباط با سطوح بالای آنزیم مبدل آنژیوتانسین پلاسمایی و احتمالاً افزایش فعالیت سیستم یاد شده بوده است اما جواب به درمان با داروهای بلوک کننده سیستم مذکور و درصد کاهش سطوح هموگلوبین بین پلی مورفیسم های آنزیم مبدل آنژیوتانسین شامل DD و غیر DD اختلافی نداشته است (۶). در مطالعه دیگر درمان با بلوک کننده های سیستم رنین - آنژیوتانسین در ژنوتیپ DD در مقایسه با ژنوتیپ غیر DD از کاهش بیشتری برخوردار بوده است (۶). برای اولین بار مطالعه ما در هر سه قسمت از پلی مورفیسم سیستم مذکور انجام شده است و نتایج آن حاکی از آن است که ژنوتیپ DD پلی مورفیسم آنزیم مبدل آنژیوتانسین از سطح هموگلوبین بیشتری برخوردار بوده ولی هیچ کدام از پلی مورفیسم های یاد شده در کاهش سطوح هموگلوبین مطابق با نوع درمان انجام شده تأثیری نداشته اند.

نتیجه گیری

در نهایت اینکه مطالعه حاضر پیشنهاد می دهد که در بیماران پیوند کلیه ای دریافت داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و / یا بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین به مدت چهار ماه باعث کاهش سطوح هموگلوبین می شود. بعلاوه اینکه درمان ترکیبی با لوزارتان و انالاپریل در مدت ۲ ماه باعث کاهش غلظت هموگلوبین می شود. اگرچه که مطالعه حاضر ارتباط بین پلی مورفیسم های سیستم رنین - آنژیوتانسین و سطوح هموگلوبین را آشکار نمود اما مطالعات تکمیلی با تعداد نمونه بیشتر جهت بررسی دقیق مکانیسم اثر داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و بلوک کننده های رسپتور آنژیوتانسین در کاهش سطوح هموگلوبین لازم است.

تقدیر و تشکر

این مقاله قسمتی از پروژه ای است که با حمایت مرکز تحقیقات کاربردی-دارویی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شده است. از همکاری کارکنان درمانگاه تخصصی و فوق تخصصی شیخ الرئیس در انجام این مطالعه نهایت تشکر و قدردانی را داریم. در نهایت این مطالعه به تمام بیمارانی که در تمام دوره این مطالعه همکاری لازم را با ما داشتند تقدیم می گردد.

References:

01. Ducloux D, Saint-Hillier Y, Chalopin JM. Effect of losartan on haemoglobin concentration in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl* 1997; 12: 2683-9.
02. Plata R, Cornejo A, Arratia C, Anabaya A, Perna A, Dimitrov BD, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 663-6.
03. Singh V, Sud K, Mittal BR, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V. Postrenal transplant erythrocytosis: risk factors and effectiveness of angiotensin receptor antagonist. *Transpl Proc* 2002; 34: 3191-2.
04. Wang AY, Yu AW, Lam CW, Yu LM, Li PK, Goh J, et al. Effects of losartan or enalapril on hemoglobin, circulating erythropoietin, and insulin-like growth factor-1 in patients with and without posttransplant erythrocytosis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 600-8.
05. Torregrosa JV, Poch E, Oriola J, Campistol JM, Cofan F, Oppenheimer I, et al. Postrenal transplant erythrocytosis and insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene. *Transpl Proc* 1999; 31: 2319-20.
06. Yildiz A, Cine N, Akkaya V, Sahin S, Ismailoglu V, Turk S, et al. Comparison of the effects of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients. *Transpl* 2001; 72: 542-5.
07. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 11: 16: 1215.
08. Frishberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int* 1998; 54:1843-9.
09. Ohno T, Kawazu S, Tomono S. Association analyses of the polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese non-insulin-dependent diabetics. *Metabol* 1996; 45: 218-22.
10. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Wojnarowski K, Zdrojewski Z, Rutkowski B. Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients. *Transpl* 2006; 81: 52-6.
11. Gaston RS, Julian BA, Diethelm A, Curtis JJ. Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann Int Med* 1991; 115: 954-5.
12. Julian BA, Gaston RS, Barker CV, Krystal G, Diethelm AG, Curtis JJ. Erythropoiesis after withdrawal of enalapril in posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1397-1403.
13. Ducloux D, Fournier V, Bresson-Vautrin C, Chalopin JM. Long- term follow-up of renal transplant recipients treated with losartan for post-transplant erythrocytosis. *Transpl Int* 1998; 11: 312-5.
14. Aeberhard JM, Sneider PA, Vallotton MB, Kurtz A, Leski M. Multiple sites estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplants patients. *Transpl* 1990; 50: 613-6.