

## بررسی اثر پنتوکسی‌فیلین بر پروتئینوری نفروپاتی دیابتی و مقایسه آن با کاپتوپریل در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

دکتر حسن رضوانیان، دکتر تقی امیریانی، دکتر مسعود امینی، دکتر منوچهر غروی، دکتر اشرف امین‌الرعایا، دکتر علی کجویی

### چکیده

نفروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی مرحله‌انتهایی کلیه (ESRD) می‌باشد و پروتئینوری نقش مهمی در تسریع پیشرفت به سمت ESRD دارد. پنتوکسی‌فیلین (PTX) دارویی است که با مهار TNF- $\alpha$  و با کاهش پروتئینوری در کند کردن سیر نفروپاتی مؤثر است. برای بررسی اثر PTX بر پروتئینوری و مقایسه آن با کاپتوپریل، ۴۰ بیمار دیابتی نوع دو مورد مطالعه قرار گرفتند. این افراد پروتئینوری بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز داشته، منع مصرف PTX نداشتند و تحت درمان با PTX یا خانواده مهارکننده‌های مبدل آنژیوتانسین (از جمله کاپتوپریل) قرار نبودند. در طی مطالعه تغییری در برنامه درمانی کنترل قند خون یا فشار خون بالا (در صورت مبتلا بودن) داده نشد. بیماران به روش Cross over در دو دوره ۲ ماهه و با فاصله زمانی یک ماه (wash out) تحت درمان با PTX و کاپتوپریل قرار گرفتند و در شروع و پایان هر دوره درمانی فشارخون، قند خون ناشتا، کراتینین سرم، کراتینین، پروتئین و حجم ادرار ۲۴ ساعته اندازه‌گیری شد. PTX سبب کاهش پروتئینوری به میزان  $0/44 \pm 0/63$  گرم در روز و کاپتوپریل به طور متوسط باعث کاهش  $0/1 \pm 0/22$  گرم در روز شد. مقایسه این دو از نظر آماری معنادار است ( $P = 0/008$ ) و نشان می‌دهد PTX در کاهش پروتئینوری مؤثر بوده و اثر آن از کاپتوپریل بیشتر است.

### واژگان کلیدی: پروتئینوری، نفروپاتی دیابتی، پنتوکسی‌فیلین، کاپتوپریل

### مقدمه

دیابت قندی شایع‌ترین بیماری غدد درون‌ریز است و بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت ۱۳۵ میلیون نفر در سراسر دنیا به آن مبتلا می‌باشند. نفروپاتی یک عامل مهم ناتوانی و مرگ و میر دیابت

محسوب می‌شود و نیز دیابت شایع‌ترین علت مرحله‌انتهایی نارسایی کلیه (ESRD) می‌باشد.<sup>۱</sup> پروتئینوری علامت مشخصه نفروپاتی دیابتی است و در پیشرفت بیماری کلیوی نقش مهمی دارد.<sup>۲</sup> همچنین مشخص شده که سیتوکین‌ها<sup>۱</sup> از قبیل TNF- $\alpha$ <sup>ii</sup> در پیدایش و پیشرفت نفروپاتی دیابتی

i- Cytokines

ii- Tumor necrosis factor- $\alpha$

نقش دارند.<sup>۲</sup> پنتوکسی فیلین (PTX) که از مشتقات متیل گزانتین می‌باشد، هم در کاهش پروتئینوری نفروپاتی مؤثر است<sup>۴،۵</sup> و هم می‌تواند باعث کاهش سطح سرمی TNF- $\alpha$  شود.<sup>۶</sup> نقش مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (از جمله کاپتوپریل) نیز در پیشگیری و درمان نفروپاتی در مطالعات متعددی اثبات شده است.<sup>۱</sup> با توجه به شیوع و اهمیت نفروپاتی و با توجه به اینکه تا به حال هیچگونه مقایسه‌ای بین اثرات این داروها انجام نشده است و نیز در جهت بررسی اثرات PTX بر پروتئینوری بیماران دیابتی در ایران این مطالعه انجام شد.

### مواد و روش‌ها

از بین مراجعه‌کنندگان به مرکز تحقیقات دیابت تعداد ۴۰ بیمار دیابتی نوع دو (۱۸ زن و ۲۲ مرد) با متوسط سنی  $55/3 \pm 9/7$  سال و مدت ابتلا به دیابت  $11/7 \pm 4/3$  سال بررسی شدند (جدول ۱). این بیماران شرایط ورود به این مطالعه آینده‌نگر را داشتند؛ یعنی دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته آنها بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم بود و تحت درمان با هیچکدام از داروهای PTX یا کاپتوپریل (خانواده مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین) نبودند و نیز ممنوعیت مصرف PTX (خونریزی مغزی، خونریزی وسیع شبکه‌ای، انفارکتوس حاد قلبی و افت فشارخون) نداشتند.

جدول ۱- مشخصات اولیه دموگرافیک در شروع مطالعه

پارامترها	گروه A (n=۱۹)	گروه B (n=۲۰)	کل بیماران (n=۳۹)
زن	۷ (۳۷٪)	۱۰ (۵۰٪)	۱۷
مرد	۱۲ (۶۳٪)	۱۰ (۵۰٪)	۲۲
سن (سال)	$54/4 \pm 10/3$	$56/3 \pm 9/3$	$55/3 \pm 9/7$
مدت دیابت (سال)	$10/1 \pm 4/1$	$12/3 \pm 4/4$	$11/7 \pm 4/3$

در طی مطالعه تغییری در برنامه درمانی کنترل قندخون بیماران داده نشد و نیز در صورت مصرف داروهای ضد فشارخون، مصرف این داروها بدون تغییر ادامه یافت. در شروع مطالعه فشارخون بیمار در دو نوبت به فاصله ۱۰ دقیقه اندازه‌گیری شد و آزمایش‌های قند خون ناشتا، کراتینین سرم، آزمایش ساده ادرار (U/A) و حجم، کراتینین و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته انجام شد. سپس به روش CROSS OVER و به طور تصادفی نصف بیماران (۲۰ نفر) تحت درمان با PTX (۴۰۰ میلی‌گرم سه نوبت در روز)<sup>۴،۵</sup> (گروه A)؛ و نصف دیگر بیماران (۲۰ نفر) تحت درمان با کاپتوپریل (۲۵ میلی‌گرم سه نوبت در روز) (گروه B) به مدت ۲ ماه قرار گرفتند و در پایان دوره درمانی ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی فوق تکرار شد و پس از آن به مدت یک ماه دارو قطع شد (wash out). در شروع و پایان مرحله دوم مطالعه ارزیابی مشابهی انجام شد و در این مرحله نیز بیماران هر گروه بمدت ۲ ماه تحت درمان با داروی بعدی قرار گرفتند.

پس از شروع مطالعه، بیماران با فواصل یک هفته، دو هفته، یکماه و در پایان هر دوره درمانی ویزیت و از نظر عوارض احتمالی داروها و اطمینان از مصرف آنها بررسی شدند. در دوره‌ای که بیماران تحت درمان با کاپتوپریل قرار داشتند یک هفته پس از شروع درمان پتاسیم و کراتینین سرم اندازه‌گیری شد. از بین ۴۰ مورد مطالعه یک زن ۵۴ ساله از گروه A در مرحله دوم مطالعه بدنبال مصرف کاپتوپریل دچار سرفه خشک مقاوم به درمان شد که به ناچار دارو قطع و بیمار از مطالعه خارج شد. نتایج بدست آمده در گروه A حاصل مطالعه ۱۹ بیمار و در کل ۳۹ بیمار می‌باشد.

## آنالیز آماری:

و به تفکیک گروه‌ها ارایه می‌شود. میانگین کلیرانس کراتینین گروه A و گروه B در شروع درمان با PTX بترتیب  $۶۶/۹ \pm ۱۸/۶$  و  $۶۵/۹ \pm ۱۶$  mL/min بود که در طی یک دوره ۲ ماهه درمانی بترتیب به  $۷۳/۸ \pm ۱۶/۵$  و  $۷۸/۸ \pm ۲۱/۰$  mL/min افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری معنی‌دار است ( $P < ۰/۰۵$ ) (شکل ۱). در حالی که میانگین کلیرانس کراتینین گروه A و گروه B در شروع درمان با CAP بترتیب  $۷۶/۳ \pm ۲۱/۷$  و  $۷۴/۵ \pm ۲۱/۳$  mL/min بود، بترتیب به  $۷۷/۷ \pm ۱۶/۸$  و  $۷۷/۵ \pm ۱۵/۹$  mL/min افزایش یافت که معنی‌دار نبود ( $P > ۰/۰۵$ ). در کل بیماران نیز PTX به طور متوسط سبب افزایش  $۱۰/۱ \pm ۱۶/۲$  mL/min در کلیرانس کراتینین شد که معنی‌دار نبود ( $P < ۰/۰۰۱$ )، ولی افزایش حاصل از CAP به طور متوسط  $۲/۲ \pm ۱۲/۴$  mL/min بود که چشمگیر نیست ( $P > ۰/۰۵$ ). میانگین افزایش این دو از نظر آماری معنی‌دار نیست ( $P = ۰/۰۹$ ) (جدول ۲ و ۳).

میانگین پروتئینوری در گروه A و گروه B در شروع درمان با PTX بترتیب  $۱/۲ \pm ۰/۷$  و  $۱/۳ \pm ۰/۶$  g/d بود که پس از اتمام دوره درمانی بترتیب به  $۰/۸ \pm ۰/۶$  و  $۰/۹ \pm ۰/۷$  g/d کاهش یافت ( $P < ۰/۰۵$ ). میانگین کاهش پروتئینوری با کاپتوپریل در گروه B معادل  $۰/۰۷ \pm ۰/۲$  g/d بود که فاقد ارزش آماری است ( $P > ۰/۰۵$ ). ولی همین دارو در گروه A کاهش معادل  $۰/۱ \pm ۰/۲$  g/d ایجاد کرد که ارزشمند است ( $P < ۰/۰۵$ ) (شکل ۲). بررسی اثرات این دو دارو بر پروتئینوری در کل بیماران نشان می‌دهد که هر دو دارو در کاهش پروتئینوری مؤثرند، ولی اثرات PTX چشمگیرتر است ( $P = ۰/۰۰۸$ ) (جدول ۳).

جهت نمایش داده‌ها از (انحراف معیار  $\pm$  میانگین) و برای مقایسه پارامترهای مورد سنجش در هر گروه (PTX یا کاپتوپریل) از آزمون t زوج<sup>۱</sup> استفاده گردید. جهت مقایسه شاخص‌های بین دو مداخله PTX یا کاپتوپریل پارامترهای بعد از مداخله - پارامترهای قبل از مداخله از آزمون Rank Wilcoxon استفاده شد. خطای نوع اول جهت رد فرضیه صفر کمتر از  $۰/۰۵$  در نظر گرفته شد.

## نتایج

میانگین فشارخون سیستولیک (SBP) در شروع درمان با PTX و کاپتوپریل در کل بیماران بترتیب  $۱۳۶/۹ \pm ۱۵$  و  $۱۳۵/۷ \pm ۸/۷$  میلی‌متر جیوه بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = NS$ ). بدنبال درمان با PTX به طور متوسط  $۱/۶ \pm ۱۲/۱$  و با کاپتوپریل  $۵/۵ \pm ۷/۳$  میلی‌متر جیوه کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار است ( $P < ۰/۰۵$ ).

نتایج مشابهی در مورد فشارخون دیاستولی (BDP) و فشار متوسط شریان (MAP) بدست آمد (جدول ۲ و ۳). این نتایج نشان می‌دهند که کاپتوپریل (CAP) در کاهش فشارخون مؤثرتر از PTX است.

میانگین قند خون ناشتا بدنبال مصرف PTX به طور متوسط  $۲۱/۵ \pm ۳۱/۴$  و با مصرف کاپتوپریل  $۹/۵ \pm ۳۰/۷$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش یافت که تفاوت این دو از نظر آماری معنی‌دار نیست ( $P > ۰/۰۵$ ) (جدول ۳).

با توجه به هدف مطالعه، نتایج حاصل از تأثیر داروها بر پروتئینوری و کلیرانس کراتینین جداگانه

i- Paired t-test

جدول ۲- مقایسه مشخصات اولیه بالینی و بیوشیمیایی در تمامی بیماران

P value	پنتوکسی فیلین	کاپتوپریل	پارامترها
NS	۱۳۶/۹±۱۵	۱۳۵/۷±۸/۷	فشارخون سیستولیک (mmHg)
NS	۸۹/۳±۸/۹	۸۷/۴±۹/۱	فشارخون دیاستولیک (mmHg)
NS	۱۰۵/۲±۱۰/۲	۱۰۳/۵±۷/۸	فشارخون متوسط شریانی (mmHg)
NS	۱۷۰±۴۸/۷	۱۵۶±۴۱/۳	قندخون ناشتا (mg/dL)
NS	۱/۱±۰/۲	۱/۰۳±۰/۱	کراتینین سرم (mg/dL)
۰/۰۴	۶۶±۱۷/۲	۷۵/۴±۳۱/۲	کلیرانس کراتینین (mL/min)
NS	۱/۳۴±۰/۶	۱/۳۵±۰/۸	پروتئینوری (g/d)

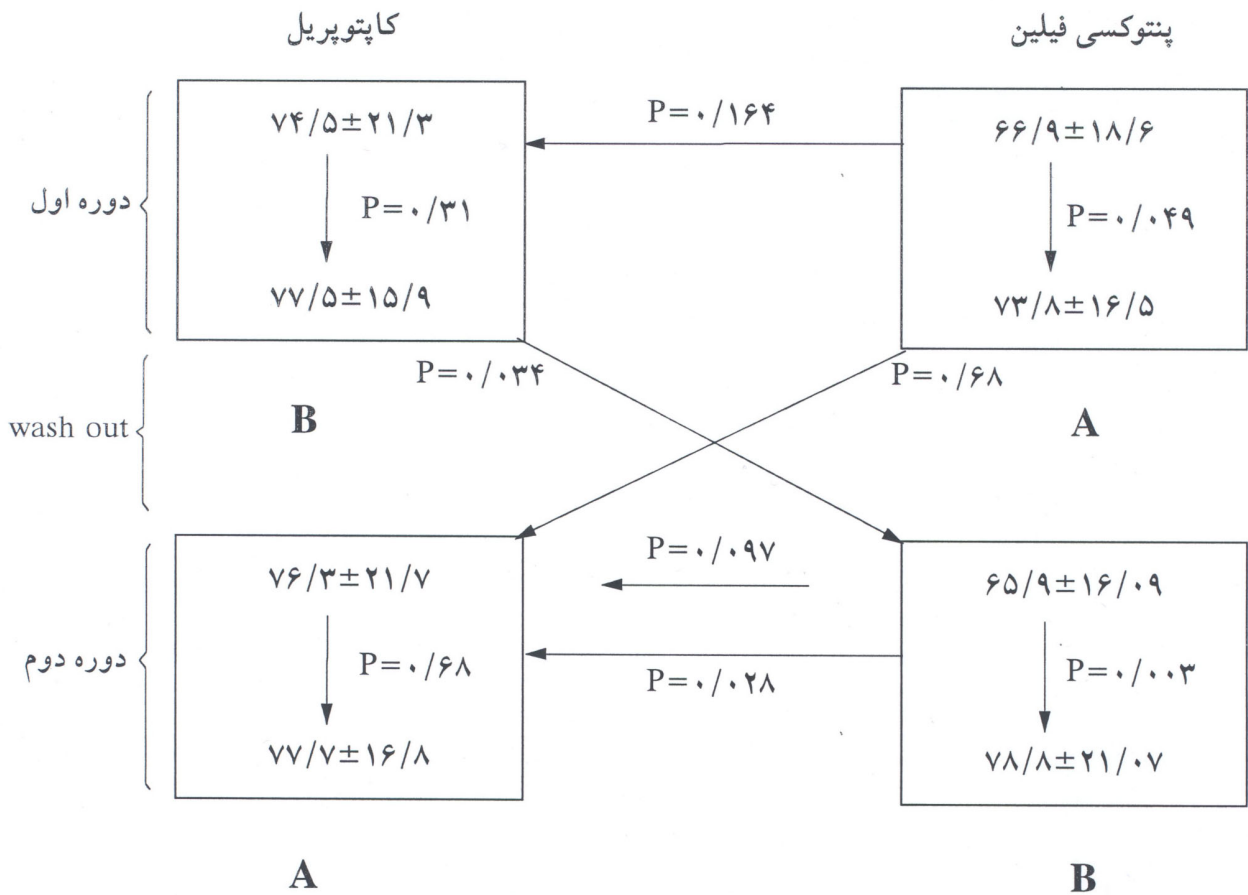
جدول ۳- مقایسه تغییرات پارامترهای مورد مطالعه پس از اتمام دوره درمانی با هر دارو در کل بیماران

P value	پنتوکسی فیلین	کاپتوپریل	پارامترها
۰/۰۳	-۱/۶±۱۲/۱	-۵/۵±۷/۳	فشارخون سیستولیک (mmHg)
۰/۰۰۱	-۳/۲±۴/۰۵	-۷/۴±۷/۵	فشارخون دیاستولیک (mmHg)
۰/۰۰۱	-۳/۰۲±۵/۲	-۷/۲±۱۳/۶	فشارخون متوسط شریانی (mmHg)
NS (۰/۰۶)	-۲۱/۵±۳۱/۴	-۹/۵±۳۰/۷	قندخون ناشتا (mg/dL)
NS (۰/۰۸۳)	-۰/۰۶۷±۰/۲۴	+۰/۰۲۶±۰/۱۵	کراتینین سرم (mg/dL)
NS (۰/۰۹)	+۱۰/۱۶±۱۶/۲۲	+۲/۲۱±۱۳/۴۵	کلیرانس کراتینین (mL/min)
۰/۰۰۸	-۰/۴۴±۰/۶۳	-۰/۱±۰/۲۲	پروتئینوری (g/d)

## بحث

است. <sup>۲۰</sup> TNF- $\alpha$  در آسیب گومرولی در این بیماران نقش دارد و در حقیقت باعث افزایش آسیب‌های گومرولی توسط سایر عوامل آسیب‌رسان می‌شود<sup>۱۱</sup> و PTX قادر است تولید TNF- $\alpha$  را مهار کند.<sup>۲۷،۲۸</sup> پروتئینوری عامل آسیب‌رسان بعدی در نفروپاتی دیابتی است که PTX می‌تواند میزان آن را کاهش دهد، بنابراین PTX می‌تواند سیر نفروپاتی دیابتی را آهسته کند. نتایج این مطالعه نشان داد که PTX در مقایسه با

اثر پنتوکسی فیلین در موارد درمانی متعددی ثابت شده یا در حال بررسی است و از جمله موارد کاربرد آن در نفروپاتی، رتینوپاتی و نروپاتی دیابتی است.<sup>۸</sup> ساز و کار (مکانیسم)های متعددی در تغییرات گومرولی ایجاد شده در نفروپاتی دیابتی مؤثرند و یکی از این ساز و کارها نقش سیتوکین‌ها و از جمله TNF- $\alpha$  است.<sup>۹</sup> مطالعات متعددی افزایش سطح سرمی آن را در این بیماران نشان داده

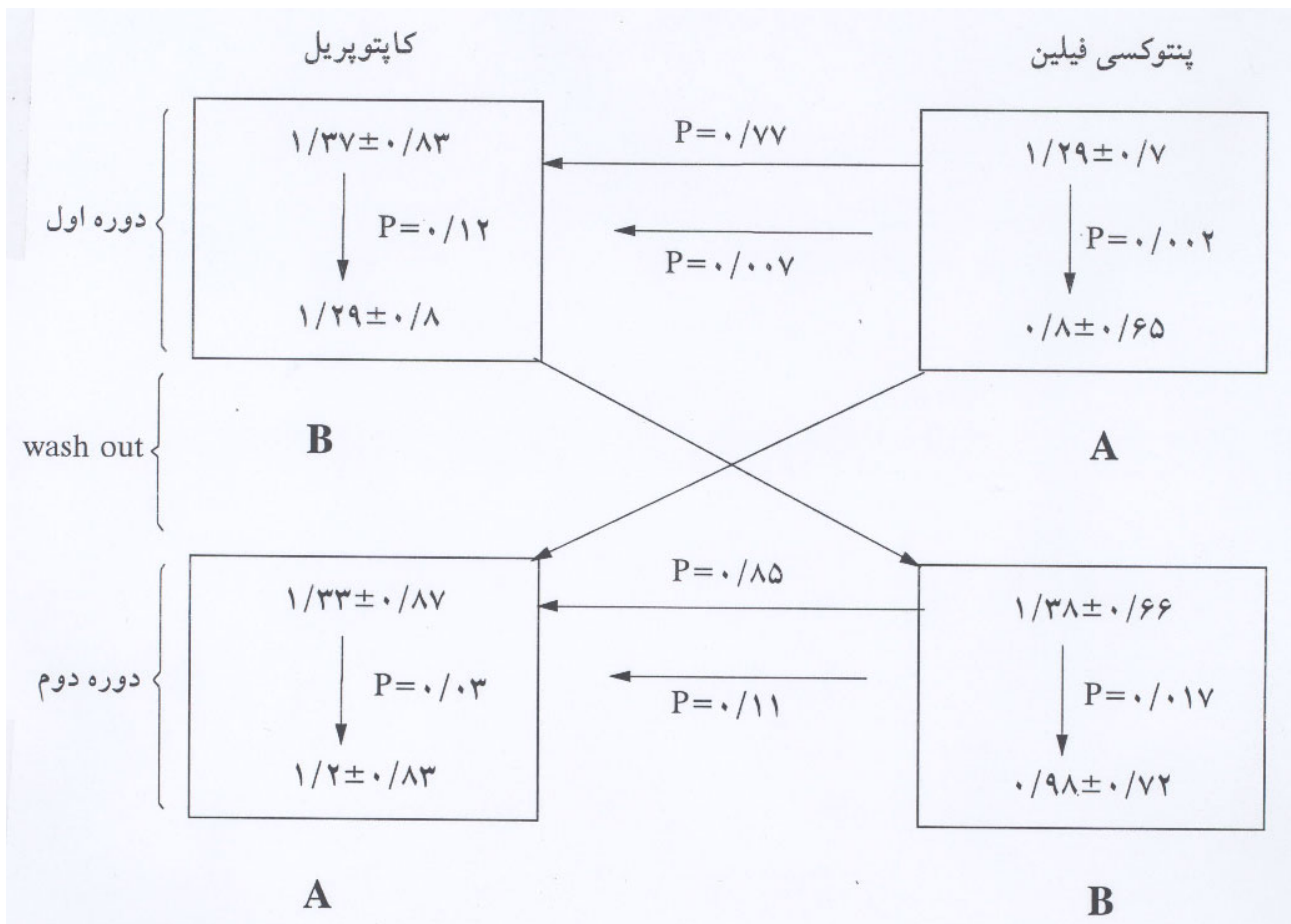


شکل ۱- مقایسه اثرات کاپتوپریل و پنتوکسی‌فیلین بر کلیرانس کراتینین (mL/min) در دو گروه مورد مطالعه

برنامه درمانی کنترل قند بیماران، با مصرف هر دو دارو کاهش در قند خون ناشتا مشاهده می‌شود که این میزان کاهش، در دو دارو مشابه بوده، به نظر می‌رسد باز هم به علت رعایت بهتر رژیم درمانی قبلی در این بیماران باشد.

در مطالعه «تریپاتی» و همکاران بدنبال سه ماه مصرف PTX افزایش واضحی در کلیرانس کراتینین پدید آمد.<sup>۴</sup> در این مطالعه نیز افزایش مشابهی اتفاق افتاد و همان طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، این افزایش حتی پس از طی دوره

کاپتوپریل تأثیر چندانی بر فشارخون شریانی (SBP، DBP و MAP) ندارد، اگرچه در مطالعه‌های اولیه گزارش شد که PTX باعث کاهش فشارخون شریانی می‌شود و این عامل ساز و کار دارو در کاهش پروتئینوری می‌باشد،<sup>۱۲</sup> اما مطالعه‌های اخیر حاکی از آن است که این دارو تأثیر آشکاری بر فشارخون شریانی ندارد.<sup>۳،۵</sup> بنابراین به نظر می‌رسد کاهش مختصری که در فشارخون شریانی (SBP، DBP و MAP) بیماران مورد مطالعه ما بدنبال مصرف PTX دیده می‌شود، ناشی از مراجعه منظم آنها به پزشک و رعایت دقیقتر برنامه‌های دارویی قبلی آنها باشد (جدول ۲). علیرغم عدم تغییر در



شکل ۲- مقایسه اثرات کاپتوپریل و پنتوکسی فیلین بر پروتئینوری (g/d) در دو گروه مورد مطالعه

اثر PTX بر کاهش پروتئینوری در چندین مطالعه گزارش شده است<sup>۴۵،۱۳،۱۴</sup> و نتایج مشابهی در مورد اثرات مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین بر نفروپاتی دیابتی گزارش شده است.<sup>۷،۱۵،۱۶</sup> در این مطالعه نیز هر دو دارو باعث کاهش پروتئینوری شدند ولی، نکته قابل توجه تأثیر بیشتر PTX در کاهش پروتئینوری نسبت به کاپتوپریل می‌باشد (جدول ۲ و ۳) که با توجه به سازوکارهای متعدد PTX در جلوگیری از آسیب گلومرول منطقی می‌باشد. چون چنین مقایسه‌ای بین این داروها تا به حال گزارش نشده، نمی‌توان نتایج این مطالعه را با دیگر مطالعه‌ها مقایسه کرد.

wash out همچنان ادامه یافت. متوسط کلیرانس کراتینین در پایان دوره درمانی با PTX در گروه A تا متوسط کلیرانس کراتینین در شروع دوره درمانی با کاپتوپریل در این گروه تفاوت معنی‌داری ندارد. ولی در گروه B شروع درمان با کاپتوپریل سبب افزایش مختصر در کلیرانس کراتینین شده و بدنبال قطع دارو در دوره wash out کاهش معنی‌داری در کلیرانس کراتینین دیده شد. هر چند با اتمام دوره درمانی با PTX در این گروه این کاهش جبران شده است، که این نتایج با مطالعه تربیاتی و همکاران همخوانی دارد.

آنژیوتانسین ارجحیت دارد که قطعاً تأیید این نکته مطالعه‌های گسترده‌تر و آزمون‌های دقیق‌تر از جمله بررسی و اندازه‌گیری میکروآلبومینوری را می‌طلبد.

### سپاسگزاری

از پرسنل زحمتکش مرکز دیابت و کارکنان آزمایشگاه مرکز بخصوص جناب آقای دکتر ستاری که در انجام این طرح ما را یاری دادند بی‌نهایت سپاسگزاریم.

### References

- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1127-33.
- Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682-3.
- Navarro JF, Mora C, Rivero A, Gallego E, Chahin J, Macia M, Mendez ML, Garcia J. Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: effects of pentoxifylline administration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:458-63.
- Tripathi K, Prakash J, Appaiha D, Srivastava PK. Pentoxifylline in management of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron* 1993; 64:641-2.
- Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, Paniagua-Sierra JR, Garcia-Bulnes G, Salas-Ramirez M, Amato D. Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetic patients. *Clin Nephrol* 1995; 43:116-21.
- Loftis LL, Meals EA, English BK. Differential effects of pentoxifylline and interleukin-10 on production of tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase by murine macrophages. *J Infect Dis* 1997; 175:1008-11.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
- Ely H. Is pentoxifylline the drug of the decade? *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:639-42.
- Aboud HE. Growth factors in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 43:252-67.

به هر حال نکته قابل توجه در این مطالعه تأثیر بهتر کاپتوپریل در کسانی است که ابتدا تحت درمان با PTX قرار گرفته‌اند (گروه A) در حالی که در گروه B که ابتدا کاپتوپریل گرفته‌اند، کاهش قابل قبولی در پروتئینوری مشاهده نمی‌شود، آیا PTX در اثرگذاری بهتر CAP نقش داشته است؟

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که PTX داروی مفیدی در پیشگیری و درمان پروتئینوری و نفروپاتی دیابتی می‌باشد و به نظر می‌رسد در صورت طبیعی بودن فشار خون در شروع نفروپاتی، نسبت به خانواده‌های مهارکننده‌های مبدل

- Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, Falagas ME, Strom JA, Dinarello CA. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45:890-6.
- Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Ienaga K, Kondo M. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1991; 40:1007-12.
- Solerte SB, Fioravanti M, Patti AL, Schifino N, Zanoletti MG, Inglese V, Ferrari E. Pentoxifylline, total urinary protein excretion rate and arterial blood pressure in long-term insulin-dependent diabetic patients with overt nephropathy. *Acta Diabetol Lat* 1987; 24:229-39.
- Frantz RP, Edwards BS, Olson LJ, Schwab MK, Adams TF, Textor SC, Daly RC, McGregor CG, Rodeheffer RJ. Effects of pentoxifylline on renal function and blood pressure in cardiac transplant recipients: a randomized trial. *Transplantation* 1997; 63:1607-10.
- Gorson DM. Reduction of macroalbuminuria with pentoxifylline in diabetic nephropathy. Report of three cases. *Diabetes Care* 1998; 21:2190-1.
- Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156:286-9.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Lang R, Lishner M. Long-term effect of ACE inhibition on development of nephropathy in diabetes mellitus type II. *Kidney Int Suppl* 1994; 45:S161-4.