





دانشگاه علوم پزشکی قم

پژوهشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)

پژوهشکده سیستم بیولوژی

مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی

طرح تحقیقاتی

بررسی اثر بخشی داروی دروکانتین (نیتروگلیسرین پیوسته رهش) در درمان بیماری های

ایسکمیک قلبی در مقایسه با سوستاک (داروی خارجی مشابه)

سرپرست طرح

دکتر یونس پناهی

تاریخ اتمام طرح

مهر 1391

همکاران:

- دکتر کاظمی صالح استاد و فلو شیپ اینترونشنال قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- دکتر یحیی دادجو استادیار و فلو شیپ اینترونشنال قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- دکتر بهرام پیشگو استادیار و فلو شیپ اینترونشنال قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- دکتر محمد صادقی استادیار و فلو شیپ اینترونشنال قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- دکتر مریم مشکانی استادیار و فلو شیپ اکوکاردیوگرافی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- دکتر ارزو خسروی استادیار و فلو شیپ اکوکاردیوگرافی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- دکتر رضا کرباسی افشار استادیار و فلو شیپ الکتروفیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- دکتر منوچهر مهدی راد دستیار قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
- دکتر بابک مصطفی زاده دانشیار و متخصص پزشکی قانونی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- دکتر مهدی مصری استادیار و متخصص پزشکی قانونی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

چکیده

مقدمه و هدف: یکی از ارکان اصلی درمان افراد مبتلا به بیماری های ایسکمیک قلب، استفاده از داروهای گشاد کننده عروق است که در سر دسته این داروها نیترات ها قرار دادند. نیتروگلیسیرین مهم ترین دارو بین نیترات های درمانی است و در شکل های مختلف از جمله به صورت قرص های آهسته رهش در دسترس می باشد. در حال حاضر دو نوع نیتروگلیسیرین آهسته رهش در ایران وجود دارد: نوع خارجی با نام سوستاک و نوع داخلی با نام دروکانتین. هدف از این مطالعه، مقایسه آثار دروکانتین با سوستاک بر روی فاکتورهای الکتروکاردیوگرافیک، تست ورزش و پرفیوژن میوکارد و نیز مقایسه عوارض جانبی بالینی و آزمایشگاهی این دو دارو بود.

روش کار: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور (Double-blind Randomized Clinical Trial) بود که بین سال های 1390 و 1391 در کلینیک قلب بیمارستان بقیه الله (عج) تهران بر روی بیمارانی که شرح حال، معاینه بالینی و نتایج آزمایشات پاراکلینیکی آنها نظیر تست ورزش، وجود ایسکمی عروق کرونر (آنژین پایدار قفسه صدری) را تایید کرده بود انجام شد. ابتدا با گرفتن شرح حال از بیماران، اطلاعات بالینی دموگرافیک آنان در پرسشنامه طرح ثبت شد. سپس از بیماران نمونه خون گرفته و ECG، تست ورزش (جهت تعیین حداکثر میزان MET قابل تحمل بیماران) و اسکن پرفیوژن (MPI) انجام شد. به بیماران قرص نیتروکانتین یا سوستاک 6/4 mg سه بار در روز به مدت دو ماه تجویز شد.

پس از طی دوره درمان، معیارهای مربوط به تست ورزش و نوار قلبی و اسکن قبل و پس از درمان مقایسه شدند. بروز عوارض جانبی داروها در جریان مصرف و همچنین پس از مصرف دارو نیز به وسیله یک پرسشنامه و نیز آزمایشات پاراکلینیکی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: 140 بیمار (در دو گروه 70 نفری) وارد مطالعه شدند. در گروه تحت درمان با دروکانتین 7 بیمار و در گروه تحت درمان با سوستاک 23 بیمار از مطالعه خارج شدند. در نهایت 110 بیمار تا پایان طرح در مطالعه باقی مانده و نتایج حاصل تحت آنالیز قرار گرفت. میانگین سن بیماران 58/88 و میانگین طول مدت بیماری آنها 5/87 سال بود. 57/3٪ بیماران مرد بودند. بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، طول مدت بیماری و بیماری های همراه تفاوت آماری معنی داری نداشتند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اثر دو دارو بر فاکتورهای قلبی اندازه گیری شده، تفاوت معنی داری ندارد. حداکثر میزان ST depression هنگام تست ورزش در دو گروه قبل و بعد درمان تفاوت معنی داری نداشت. هرچند میزان کاهش ST depression در دو گروه، اختلاف معنی دار بود اما با توجه به اینکه میزان تغییر ایجاد شده توسط هر یک از دو دارو از نظر آماری معنی دار نبود، این اختلاف از نظر بالینی چشمگیر نیست. میزان حداکثر ضربان قلب بیماران و نیز حداکثر میزان MET که بیماران می توانستند هنگام تست ورزش تحمل کنند، قبل و بعد از درمان در هیچ یک از دو گروه درمانی تغییر محسوسی نداشت. هم چنین در مقایسه بین دو دارو نیز از این نظر تفاوت معنی داری مشاهده نشد (P value=0/419 و 0/828). در مورد فاکتورهای الکتروکاردیوگرافی بیماران، میزان invert T و شاخص MPI در دو گروه قبل و بعد از درمان تغییر معنی داری نداشت. میزان تغییرات ایجاد شده توسط دو دارو نیز تفاوت آماری معناداری نداشت (P value=0/605 و 0/717). از نظر عوارض آزمایشگاهی، هیچیک از دو دارو تغییری در پارامترهای آزمایشگاهی بیماران ایجاد نکردند. در مورد عوارض جانبی نیز عوارضی مانند سر درد، سرگیجه، علائم گوارشی و افت فشار وضعیتی در مورد دو دارو گزارش شد. در مجموع هر دو دارو ایمن بوده و از این نظر نیز تفاوت چشمگیری بین آن دو وجود نداشت.

نتیجه گیری: اثر بخشی دو دارو و نیز عوارض جانبی ناشی از آنها مشابه بوده و تفاوت آماری و بالینی قابل ملاحظه ای نداشتند. داروی دروکانتین ساخت داخل را می توان جایگزین داروی سوستاک خارجی کرده و از خروج ارز از کشور جلوگیری کرد.

لغات کلیدی: دروکانتین، سوستاک، بیماری ایسکمیک قلبی.

فهرست

10	1- فصل اول - بیان مسئله
11	1-1- اپیدمیولوژی بیماریهای ایسکمیک قلبی
12	1-2- پاتوفیزیولوژی
14	1-3- آترو اسکروز کرونر
16	1-4- تظاهرات بالینی
17	1-5- ریسک فاکتور ها
20	1-6- ایسکمی
21	1-6-1- آثار ایسکمی
22	1-6-2- مقایسه بیماری ایسکمیک قلب علامت دار و بدون علامت
23	1-7- آنژین صدری پایدار

23	1-7-1- شرح حال
26	2-7-1- معاینه فیزیکی
27	3-7-1- الکتروکاردیوگرام
28	4-7-1- آنزیم های قلبی
28	5-7-1- تست ورزش
30	Myocardial Perfusion Imaging (MPI) -6-7-1
31	Metabolic Equivalent of Task (MET) -7-7-1
32	8-7-1- پیش آگهی
	8-1- درمان بیماری عروق کرونر
	34
34	1-8-1- درمان غیر دارویی بیماری های ایسکیمیک قلبی
34	2-8-1- درمان دارویی بیماری های ایسکیمیک قلبی
36	9-1- درمان آنژین صدری پایدار
36	1-9-1- دارو درمانی
37	1-1-9-1- نیترات ها
	1-1-1-9-1- طبقه بندی و فارماکوکینتیک
	37
38	2-1-1-9-1- مکانیسم عمل

- 38 1-9-1-1-3- اثرات روی ارگان ها
- 39 1-9-1-1-4- کاربردهای بالینی
- 40 1-9-1-1-5- عارضه نیترات ها و نیتريت ها
- 41 1-9-1-1-6- ساير منابع مورد استناد درباره نیترات ها
- 43 2- فصل دوم - مواد و روش ها
- 44 2-1- هدف کلی
- 44 2-2- اهداف جزئی
- 44 2-3- سوالات
- 44 2-4- نوع مطالعه
- 45 2-5- جامعه مورد مطالعه
- 45 2-6- حجم نمونه و روش محاسبه آن
- 45 2-7- زمان و مکان
- 45 2-8- روش تجزیه و تحلیل داده ها
- 46 2-9- ملاحظات اخلاقی
- 46 2-10- مشکلات و محدودیت ها
- 47 2-11- روش انجام طرح (شیوه اجرایی، مراحل طرح و چگونگی جمع آوری اطلاعات)
- 47 2-11-1- معیارهای ورود به مطالعه

47	2-11-2- معیارهای خروج از مطالعه
49	2-11-3- جدول متغیرها
51	3- نتایج
52	3-1- فاکتورهای دموگرافیک بیماران
54	3-2- فاکتورهای قلبی بیماران
56	3-3- عوارض جانبی ناشی از داروها
56	3-3-1- عوارض جانبی بالینی
56	3-3-2- فاکتورهای شمارش خون بیماران
57	3-3-3- بیوشیمی خون بیماران
60	4- فصل چهارم - بحث
61	4-1- بحث و نتیجه گیری
63	4-2- پیشنهادها و محدودیت ها
65	منابع
70	پیوست

فصل اول

بیان

مسئلہ

1-1- اپیدمیولوژی بیماریهای ایسکمیک قلبی

بیماری عروق کرونر (CAD) در حال حاضر به عنوان مهم ترین علت مرگ و میر و موربیدیتی در کشورهای توسعه یافته قلمداد می شود به طوری که علت حدود یک پنجم مرگ و میر ها بیماری عروق کرونر می باشد. در کشورهای در حال توسعه نیز سیر صعودی شیوع و مرگ و میر ناشی از CAD ادامه دارد و هزینه های سنگین اقتصادی و روحی بر خانواده ها و دولت ها بر جای می گذارد. در حال حاضر سندرم های کرونری شایع ترین علت بستری زنان و مردان در آمریکا می باشند (1). رژیم غنی از چربی و انرژی، سیگار کشیدن و شیوه زندگی ساکن با ظهور بیماری ایسکمیک قلبی همراه بوده است. در ایالات متحده و اروپای غربی این بیماری بیشتر در حال افزایش در بین افراد فقیر می باشد تا افراد ثروتمند، زیرا این گروه شیوه های زندگی سلامت تری را اتخاذ کرده اند و پیشگیری اولیه در تمامی گروه های اجتماعی، بیماری را به زمان دیرتری از زندگی انتقال داده است. چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت تیپ 2 در حال افزایش می باشند و عوامل خطر مهمی

برای بیماری ایسکمیک قلبی محسوب می شوند. در این مناطق با شهر نشینی در جهان پیشرفته، شیوع عوامل خطر برای بیماران ایسکمیک قلبی به سرعت در حال افزایش است و افزایش شدید شیوع بیماری ایسکمیک قلبی در جهان، قابل پیش بینی است (4).

در حال حاضر بیماری های قلبی عروقی شایع ترین علت مرگ و میر در آمریکا به شمار می رود (علت 38٪ مرگ ها در سال 2010) و در بین بیماری های قلبی عروقی، مشکلات عروق کرونر از همه بیشتر باعث مورتالیتی می شود (2). گزارش شده که بیماری های ایسکمیک قلب شایع ترین و جدی ترین بیماری های مزمن تهدید کننده حیات در ایالات متحده هستند به طوری که در ایالات متحده هم اکنون بیش از 12 میلیون نفر به بیماری های ایسکمیک قلبی و بیش از 6 میلیون نفر نیز به آنژین قفسه صدی مبتلا هستند و بیش از 6 میلیون نفر نیز سابقه انفارکتوس حاد میوکارد را دارند (1).

بیماری های عروق کرونر حدود یک سوم تا نیمی از تمامی موارد بیماری های کاردیو واسکولار را تشکیل می دهند. در مطالعه فرامینگهام که بر روی 7733 داوطلب سالم بین سنین 40 تا 94 صورت گرفت، 49 درصد از افراد 40 ساله مرد و 32 درصد از زنان در این سن مبتلا به عوارض ناشی از CHD بوده اند. آماری مشابه با این آمار از 18 مطالعه کوهورت که مجموعاً 250000 نفر را مورد بررسی قرار داده اند، به دست آمده است (1).

علیرغم آنکه علت اصلی مرگ در کشورهای توسعه یافته CVD می باشد (سالانه حدود یک میلیون مرگ ناشی از CVD در امریکا)، مرگ و میر ناشی از انفارکتوس حاد میوکارد (Acute MI)، به میزان پنجاه درصد از 1990 تا 2000 کاهش یافته است. این در حالیست که شیوع CVD در کشورهای در حال توسعه رشد چشمگیری داشته است (2).

در کشور ما نیز بیماری های قلبی عروقی شایع ترین بیماری عامل مرگ و میر های بیمارستانی بوده و حدود 46٪ مرگ و میر ها به دلیل آن اتفاق می افتد و تعداد آنها نیز در حال افزایش است (3).

1-2- پاتوفیزیولوژی

بیماری های کاردیو واسکولار (CVD) از شایع ترین بیماری ها بوده و بیشترین تاثیر را در جمعیت بالای 60 سال بر جای می گذارند. بر اساس معیارهای تشخیصی، CVD چهار دسته عمده را شامل می شود:

- بیماری ایسکمیک قلبی (IHD)، که به صورت سکته قلبی (MI)، آنژین صدری و نارسایی قلبی بروز می کند.
- بیماری های عروق مغزی که به صورت سکته مغزی و یا حمله گذرای ایسکمیک مغزی (TIA) نمود می یابند.
- بیماری شریان های محیطی که به صورت لنگش متناوب نمود می یابد.
- آترواسکلروز آئورت و یا آنورسیم آئورت توراسیک یا شکمی.

بیماری های ایسکمیک قلبی در نتیجه تنگی شریان های مسئول خونرسانی به قلب بروز می یابند. کنترل طبیعی گردش خون کرونر تحت تاثیر و کنترل نیاز قلب به اکسیژن می باشد. این نیاز به طور قابل توجهی با توانایی بستر عروق کرونر در تغییر مقاومت و به دنبال آن جریان خون برآورده می شود، در حالی که میوکارد میزان بالا و تقریباً ثابتی از اکسیژن را برداشت می کند. به طور طبیعی شریانچه های مقاومتی داخل، ظرفیت زیادی برای اتساع دارند. مثلاً در نیاز به اکسیژن در حین ورزش و استرس روانی، مقاومت عروق کرونر را تحت تاثیر قرار می دهند و به این ترتیب اکسیژن و مواد اولیه را برای میوکارد تامین می کنند (تنظیم متابولیک). همچنین عروق مقاومت دار کرونر دچار تغییرات فیزیولوژیک در فشار خون می شوند تا بتوانند جریان خون کرونر را در سطوحی که برای نیازهای میوکارد مناسب باشد حفظ کنند (خود تنظیمی).

بیماری عروق کرونر با تجمع غیر طبیعی چربی در جدار رگ مشخص می شود که باعث تنگی رگ، کاهش خونرسانی و انسداد کامل عروق خونرسانی کننده میوکارد قلب می گردد. این تجمع مواد را آتروما یا پلاک و فرایند حاصل را آترواسکلروزیس می گویند (1). از نظر پاتوژنز اولین فاز آترواسکلروز، ضخیم شدن انتیما و افزایش سلول های عضله صاف و ماتریکس خارج سلولی است. این سلول های عضله صاف نهایتاً مهاجرت کرده و در اندوتلیوم تکثیر می شوند. از جمله مهم ترین اعمالی که اندوتلیوم عروق انجام می دهند کنترل موضعی

تون عروق، فراهم آوردن سطحی که فعالیت ضد ترومبوزی دارد و ممانعت از اتصال و دیپدز سلول ها می باشد که در نتیجه این فرایندها مختل می شوند (1). تجمع رسوب های چربی باعث تشکیل رگه چربی (fatty streak) می شود. ماکروفاژها در دیواره شریان، LDL اکسید شده را در خود تجمع داده و سلول های کفی (cell foamy) را تشکیل می دهند. این سلول ها به نوبه خود میانجی های پیش التهابی را آزاد می سازند. سلول های عضله صاف در انتیما، مواد ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن، الاستین و پروتئوگلیکان ها را تولید کرده و اندوتلیوم را فیروزه و مستعد پاره شدن می کنند. چنانچه این بافت فیروزه پاره بشود، پلاکت ها به محل پارگی متصل شده و زمینه برای تشکیل ترومبوز شریانی و به دنبال آن انسداد کامل شریانی مهیا می گردد (2).

آترو اسکروز با کاهش قطر درونی شریانهای کرونر، در هنگام تشدید نیاز به جریان خون (مثلا در ورزش یا هیجان)، موجب محدودیت در افزایش در خونرسانی می شود. وقتی کاهش قطر دورنی رگ شدید باشد، خونرسانی میوکارد در وضعیت پایه کاهش می یابد و جریان خون کرونر همچنین توسط اسپاسم، ایجاد لخته در شریان و آمبولی به کرونر محدود می شود. اختلالات مادرزادی مثل منشا کرونر اصلی چپ از شریان ریوی، ممکن است منجر به ایسکمی و انفارکتوس میوکارد در شیرخوارگی شود ولی این حالت در بالغین بسیار نادر است. همچنین ایسکمی میوکارد می تواند زمانی روی دهد که نیاز به اکسیژن بشدت افزایش یافته و جریان خون کرونر محدود شده است (مثل حالتی که در هیپرتروفی شدید بطن چپ در اثر تنگی آئورت دیده میشود). این حالت ممکن است منجر به آنژین شود که از علل مربوط به آترو اسکروز کرونر غیر قابل افتراق است. کاهش در ظرفیت حمل اکسیژن خون (مثلا در آنمی شدید یا وجود کربوکسی هموگلوبین) به ندرت به خودی خود منجر به ایسکمی میوکارد می شود، ولی این حالت آستانه ایسکمی را در بیمارانی که انسداد متوسط کرونر دارند، کاهش می دهد. گاه دو یا چند علت ایسکمی به طور همزمان وجود دارند: مثلا افزایش نیاز به علت هایپرتروفی بطن چپ، ثانویه به هایپرتانسیون و کاهش در خونرسانی ثانویه به آترواسکروز و آنمی (4).

آترواسکلروز بیماری پیشرونده ای است که می توان پیشرفت آن را متوقف یا در بعضی موارد نیز آن را برگشت داد. اگرچه تصور می شود این ذرات چربی عامل آترواسکلروز باشند اما از دوران بچگی در دیواره سرخرگی وجود داشته و تمام این ذرات تبدیل به ضایعات پیشرفته نمی گردند. به طور کلی علت پیشروی این ذرات (رگه ها) در دیواره رگ نامعلوم است اما این توافق وجود دارد که هر دو عامل ژنتیک و محیطی در پیدایش آن موثرند (4).

1-3- آترواسکلروز کرونر

شریان های کرونر از محل های شایع و اصلی آترواسکلروزیس هستند. عوامل خطر عمده ای برای بیماری آترواسکلروتیک شناخته شده اند. عوامل خطر عمده برای آترواسکلروز شامل LDL بالا، HDL پایین، سیگار کشیدن، هیپرتانسیون و دیابت شیرین، برای عملکرد طبیعی اندوتلیوم عروقی مزاحمت ایجاد می کنند. این اعمال عبارتند از: کنترل تون موضعی عروقی، بر قراری سطحی که دارای خاصیت ضد انعقادی باشد و دفاع علیه سلولهای التهابی. عدم وجود این دفاعها منجر به منجر به انقباض نامتناسب، ایجاد لخته در مجرای رگ و واکنش غیر طبیعی به مونوسیتها و پلاکتهای خون می شود. مورد اخیر منجر به تجمع چربی، سلول های عضلانی صاف، فیبروبلاست ها و ماتریکس بین سلولی در زیر انتیما می شود (پلاکهای آترواسکلروتیک) به طوریکه این پلاک ها با سرعت غیرطبیعی در قسمت های متفاوتی از شاخه های کرونر اپیکاردی ایجاد می شوند و نهایتا منجر به کاهش سطح مقطع این عروق در قسمت های مختلف می شوند. وقتی تنگی، سطح مقطع رگ را در حدود 75 درصد کاهش دهد، افزایش کامل جریان خون جهت تامین نیاز افزایش یافته میوکارد امکان پذیر نیست. وقتی ناحیه درون مجرای رگ بیش از 80 درصد کاهش یابد، ممکن است جریان خون استراحت کاهش یابد و کاهش مختصر در مجرای تنگ شده در این حالت می تواند جریان خون کرونر را به شدت کاهش دهد و منجر به ایسکمی میوکارد شود.

شایع ترین علت تنگ شدن قطعه ای شریانهای کرونر اپیکارد، ایجاد پلاک است. این پلاک در معرض شکاف برداشتن، خونریزی و ترومبوز قرار دارد. هر یک از حوادث مذکور می تواند به طور موقت باعث تشدید انسداد

شوند و جریان خون کرونر را کاهش دهند و سبب بروز تظاهرات بالینی ایسکمی میوکارد گردد (که بعداً توضیح داده می شود). محل انسداد بر مقدار میوکاردی که در معرض ایسکمی می باشد تاثیر دارد و شدت علائم بالینی را تعیین می کند. به این ترتیب انسداد بحرانی در عروقی مثل شریان کرونر اصلی چپ یا قسمت پروگزیمال شریان کرونر قدامی نزولی چپ (LAD) خطرناک می باشند. تنگی شدید کرونر و ایسکمی میوکارد اغلب با ایجاد عروق جانبی همراه است، به خصوص هنگامی که این تنگی به تدریج ایجاد شود. این عروق وقتی که به طور مناسب تکامل یابند، قادر به تامین جریان خون برای حفظ حیات میوکارد در حال استراحت می باشند، ولی در شرایط افزایش نیاز قادر به این امر نیستند.

هنگامی که تنگی یک شریان اپیکارد پروگزیمال، سطح مقطع رگ را بیش از 70 درصد کاهش دهد، عروق مقاومت دار دیستال (در صورتی که عملکرد طبیعی داشته باشند) متسع می شوند تا مقاومت عروقی را کاهش دهند و جریان خون کرونر را حفظ کنند. در دو سوی تنگی پروگزیمال اختلاف فشار ایجاد می شود و فشار پس از تنگی کاهش می یابد. هنگامی که عروق مقاومتی کاملاً گشاد می شوند، جریان خون میوکارد به فشار خون شریان کرونر در قسمت بعد از انسداد بستگی دارد. در شرایط ایسکمی، از نظر بالینی به صورت آنژین بروز می کند یا در الکتروکاردیوگرافی افت قطعه ST ایجاد می شود و می تواند با افزایش نیاز میوکارد به اکسیژن که به علت فعالیت فیزیکی، استرس روانی و یا تاکی کاردی روی می دهد، تسهیل شود. تغییر در قطر شریان کرونر تنگ شده توسط تحریک فیزیولوژیک، فقدان کنترل گشاد شدن اندوتلیال، اسپاسم پاتولوژیک (آنژین پرینیمتال) یا توده های کوچک پلاکتی نیز می توانند تعادل بحرانی عرضه و تقاضای اکسیژن را بر هم بزنند و در نتیجه سبب ایسکمی میوکارد شوند. (4)

اگر چه شریان های بزرگ اپیکارد، قادر به انقباض و شل شدن می باشند اما این رگ ها در افراد سالم به عنوان مجرای عبوری عمل می کنند و عروق هدایت کننده نامیده می شوند، در حالی که شریانچه های داخل میوکارد بطور طبیعی تغییراتی در تونسیته نشان می دهند و بنابراین عروق مقاومت دار نام می گیرند. انقباض غیر عادی عروق هدایت کننده می تواند در آنژین پرینیمتال منجر به ایسکمی شدید شود. انقباض غیر عادی یا

ناتوانی در گشاد شدن عروق مقاومت دار نیز می توانند منجر به ایسکمی شود. در صورتی که این وضعیت منجر به آنژین شود، به آن آنژین میکرو واسکولر می گویند.

1-4- تظاهرات بالینی

هنگامی که سطح مقطع شریان تا حدود 50٪ کاهش یافت، جریان خون نمی تواند به حدی افزایش یابد تا نیازهای افزایش یافته میوکارد را (به عنوان مثال در ورزش) به طور کامل بر آورده کند. وقتی سطح مقطع شریان کرونر 80٪ و یا بیشتر کاهش یابد جریان خون عروق کرونر در استراحت نیز کاهش پیدا می کند (4).

کاهش جریان خون پیشرونده است و ارسال خون ناکافی، سلول های میوکارد را از دریافت ترکیبات موجود در خون که برای ادامه حیات ضروری است محروم می کند. وضعیت موجود را ایسکمی می نامند. کاهش شدید یا طولانی مدت جریان خون یا هر دو موجب صدمه و مرگ سلول های میوکارد می گردد که آن را انفارکتوس میوکارد می نامند (5).

در نتیجه صدمه غیر قابل برگشت، میوکارد دچار دژنرسانس شده و بافت جوشگاه جایگزین آن می گردد و موجب محدودیت فعالیت میوکارد به درجات مختلف می شود. صدمه مشخص میوکارد باعث کاهش برونده قلبی می گردد و به عبارت دیگر قلب نمی تواند برونده کافی برای تامین نیازمندی های بدن ایجاد کند (6). کاهش جریان خون ناشی از بیماری سرخرگ کرونر ممکن است حتی باعث ایست ناگهانی قلب گردد که آن را مرگ ناگهانی قلب می نامند. به طور کلی شدت و مدت عدم تعادل بین اکسیژن رسانی و نیاز میوکارد به اکسیژن، برگشت پذیر بودن یا عدم برگشت پذیر بودن آسیب وارده را تعیین می کند (4).

انسداد کامل بدون وجود جریان خون جانبی طی حداکثر 20 دقیقه آسیب برگشت پذیر و انسداد کامل بیش از بیست دقیقه بدون وجود جریان جانبی خون، آسیب برگشت ناپذیر یا همان نکروز میوکارد ایجاد می کند (7).

1-5- ریسک فاکتور ها

با توجه به مطالعات اپیدمیولوژیک و مشاهدات تجربی چنین به نظر می رسد که عوامل خطر آفرینی برای آترواسکلروز وجود دارند که شخص را مستعد ابتلا به بیماری عروق کرونر می کنند. این عوامل می توانند قابل تعدیل و یا غیر قابل تعدیل باشند (5). عامل خطر آفرین قابل تعدیل عاملی است که فرد با تغییر سبک زندگی یا عادات شخصی می تواند آن را کنترل کند. عامل خطر آفرین غیر قابل تعدیل ناشی از ژنتیک وارث بوده و شخص کنترلی بر روی آن ندارد (4).

هر چقدر که عوامل خطر آفرین (قابل تعدیل و غیر قابل تعدیل) در فرد زیاد باشد احتمال بروز بیماری های سرخرگ کرونر بیشتر خواهد بود. اکثر بیماران عروق کرونری دارای یک یا چند ریسک فاکتور می باشند. از عوامل خطر آفرین غیر قابل تعدیل می توان به سن و جنس و نیز سابقه فامیلی و وراثت اشاره کرد (4).

جهت ایجاد آترواسکلروز به تدریج با افزایش سن، پلاک آتروم در سرتاسر عروق ظاهر می شود، به عبارتی پلاک آتروم به درون رگ نفوذ یافته ایجاد تصلب شرائین می کند. این فرایند در دهه سوم زندگی خصوصا در آقایان پدید می آید. مردان بیشتر از زنان در سن باروری مستعد آترواسکلروز هستند ولی بعد از سن یائسگی نسبت ابتلا به آترواسکلروز در مرد و زن یکسان است (8).

سابقه فامیلی نیز یکی از مهم ترین فاکتور ایجاد آترواسکلروز می باشد. در صورتی که بیماری عروق کرونر در فامیل درجه یک زن قبل از 55 سال و مرد قبل از 45 سال رخ دهد احتمال ابتلا به بیماری عروق کرونر در فرد افزایش می یابد (8.4).

البته عوامل اجتماعی از قبیل وضع تغذیه، اقتصاد و سایر فاکتورهای اکتسابی نقش تشدید کننده این استعداد فامیلی را دارند اما به نظر می رسد اثر نقش مهم تری را ایفا میکند. چاقی نیز باعث افزایش احتمال CAD میشود و از طرفی اکثر اوقات همراه با سه عامل خطر ساز دیگر یعنی فشار خون، دیس لیپدمی و دیابت ملیتوس می باشد. (9)

سبک زندگی: رژیم غذایی روزانه و فعالیت های بدنی و ورزشی متعادل به مقدار حداقل 30 دقیقه در روز به منظور داشتن وزن متعادل در کاهش ریسک ایجاد بیماری های عروق کرونری موثر می باشند. (8)

استعمال دخانیات نیز یکی از مهم ترین عوامل خطر آترواسکلروز به شمار می رود. دود سیگار و نیکوتین معلق در فضای اتاق برای افراد غیر سیگاری نیز مضر و خطرناک می باشد. (9) سیگار می تواند آثار مخربی بر جدار آندوتلیوم عروق بگذارد، جریان خون کرونر را مختل کند و باعث بروز اسپاسم عروق کرونر شود. در نتیجه دخانیات سطح HDL پایین می آید و LDL بالا می رود. علاوه بر این با افزایش سطح فیبرینوژن و افزایش تجمع پلاکت ها، احتمال ایجاد لخته و بروز رویدادهای قلبی در حد قابل ملاحظه ای بالا می رود. (10)

فشار خون بالا یعنی فشار فرد بیشتر یا مساوی 140/90 mmHg و یا تحت درمان داروهای کاهنده فشار خون باشد. فشار خون بالا نیز از عوامل مهم بالا برنده ریسک ایجاد بیماری های عروق کرونر می باشد. اخیرا مشخص شده است که درمان دارویی فشار خون می تواند در کاهش ریسک ایجاد سکته و نارسایی قلبی و بیماری عروق کرونر مفید باشد. (9)

هایپرگلیسمی: رابطه بین هایپرگلیسمی و بیماری سرخرگ کرونر اثبات شده است. بیماران دیابتی در سنین پایین تر نسبت به افراد غیر دیابتیک دچار آترواسکلروز می شوند. بیشتر بیماران دیابتی از بیماری های عروق قلبی و یا عوارض به وجود آمده از آن می میرند. دیابت ملیتوس آترواسکلروز عروق کرونر و محیطی را تسریع می کند و اغلب با دیس لیپیدمی همراه است و خطر آنژین، آنفارکتوس میوکارد و مرگ ناگهانی را افزایش می دهد. (4)

در بیماران دیابتی کنترل دیس لیپیدمی و فشار خون به جهت جلوگیری از ایجاد CAD ضروری است. پروفایل های غیر نرمال لیپوپروتئین ناشی از مقاومت به انسولین که تحت عنوان دیس لیپیدمی دیابتی نامگذاری شده است، به عنوان یکی از علل افزاینده ریسک ایجاد CAD در بیماران دیابتی نوع دو شناخته می شود. (4)

دیس لیپیدمی: لیپیدها (چربی ها) مواد بیوشیمیایی هستند که در داخل بدن ساخته یا از متابولیسم مواد خورده شده استخراج می گردند. لیپیدهای آندوژن، لیپیدهایی هستند که توسط اعمال متابولیک طبیعی بدن تولید می شوند نظیر استرول و لیپیدهای اگزوژن از منابع خارج بدن (مثل تخم مرغ) استخراج می شوند. لیپیدها در داخل خون به صورت گروهی از ملکول های محلول در آب انتقال می یابند که لیپوپروتئین نامیده

می شوند. لیپوپروتئین ها ملکول های پیچیده ای هستند که در مراکز آنها استرهای کلسترول و تری گلیسیرید و در سطح آنها لایه ای از فسفو لیپید ها، کلسترول آزاد و پروتئین ها وجود دارند. (11)

فسفو پروتئین ها بر اساس وزن خود به : VLDL، LDL، و DL و chylomicron تقسیم می شوند. از این میان، LDL که 70٪ کلسترول خون را به همراه دارد پس از اکسید شدن توسط سلول های اندوتلیال عروق و ماکروفاژها، مهم ترین نقش را در ایجاد آترواسکلروز ایفا می کنند. از طرفی HDL با انتقال معکوس کلسترول از جدار عروق و نقاط مختلف بدن به کبد می تواند به عنوان یک عامل محافظ، نقش محافظتی مهمی را در برابر آترواسکلروز ایفا کند. (12)

تغییر در نسبت و ترکیب لیپوپروتئین های پلاسما و اختلال در متابولیسم آنها به عنوان ثابت شده ترین ریسک فاکتور دخیل در ایجاد بیماری عروق کرونر و آترواسکلروزیس شناخته می شود به طوری که به جهت غربالگری به موقع و پیشگیری بیماری های عروق قلبی گایدلاین های اخیر ATP توصیه به چک پروفایل های چربی بعد از بیست سالگی کرده است. طبق این گایدلاین، غربالگری باید شامل پروفایل های ناشتای چربی (total cholesterol, triglycerides, LDL, cholesterol, and HDL cholesterol) هر 5 سال باشد. (13)

HDL کوچکترین و متراکم ترین نوع لیپوپروتئین است در حالی که شیلومیکرون ها و VLDL کمترین تراکم را دارند و بزرگتر از سایر لیپو پروتئین ها هستند. بیشتر تری گلیسیرید ها به صورت شیلومیکرون و VLDL و بیشتر کلسترول ها به صورت LDL و HDL منتقل می شوند. (14)

با توجه به تحقیقاتی که تا به حال جهت یافتن ریسک فاکتورهای مرتبط با بیماری های عروق کرونر انجام گرفته، مشخص شده که علاوه بر موارد ذکر شده در بالا یک سری از فاکتورهای مرتبط نیز وجود دارد که هنوز دلایل محکمی به منظور اثبات ارتباط قطعی آنها با CAD آنها پیدا نشده است. از جمله این فاکتور ها: سطح هموسیستئین، لیپو پروتئین A و یا حتی عفونت ها را می توان نام برد. (4)

در مطالعه گسترده INTERHERAT در 52 کشور دنیا، 9 عامل اصلی در 90 درصد موارد MI موثر بوده اند که شامل مصرف سیگار، پر فشاری خون، دیابت، چاقی شکمی، علل روانشناختی، عدم مصرف روزانه میوه و سبزیجات، مصرف روزانه الکل و عدم فعالیت ورزشی منظم بوده است (3).

1-6-1- ایسکمی

ایسکمی به معنی محرومیت از اکسیژن به علت ناکافی بودن خونرسانی به میوکارد است که منجر به عدم تعادل بین عرضه و تقاضای اکسیژن می شود. علل ایسکمی میوکارد شامل:

1. کاهش ظرفیت حمل اکسیژن خونی:

a. آترواسکلروز

b. آنمی

c. COPD

2. افزایش بیش از حد نیاز به اکسیژن:

a. هیپرتروفی

b. تاقیکاردی

c. استرس

3. مجموعه‌ای از هر دو حات بالا است.

شایع ترین علت ایسکمی، انسداد عروق کرونر و شایع ترین علت انسداد عروق کرونر، آترواسکلروز عروق کرونر است. در صورتی که سطح مقطع عروق کرونر اپیکارد 75 درصد کاهش یابد با افزایش نیاز به اکسیژن (مثلا در اثر فعالیت یا استرس و غیره) ایسکمی رخ می دهد.(4)

1-6-1- آثار ایسکمی

در طی حملات خون‌رسانی ناکافی که توسط آترواسکلروز کرونر ایجاد می‌شود، فشار اکسیژن بافت میوکارد افت می‌کند و ممکن است منجر به اختلالات گذرا در عملکرد مکانیکی، بیوشیمیایی و الکتریکی میوکارد شود. بروز ناگهانی ایسکمی شدید که در نتیجه انسداد کامل یا ناکامل کرونر روی می‌دهد، با نارسایی لحظه‌ای در انقباض یا شل شدن عضله طبیعی مرتبط می‌باشد. خون‌رسانی نسبتاً بد ناحیه زیر اندوکارد منجر به ایسکمی شدیدتر در این قسمت از دیواره می‌شود. ایسکمی در قسمت‌های قابل توجهی از بطن، منجر به نارسایی موقت قلبی می‌شود و در صورتی که عضلات پاپیلری درگیر شوند، ممکن است نارسایی میترا ایجاد شود. وقتی ایسکمی گذرا باشد، می‌تواند همراه با آنژین صدری باشد. وقتی ایسکمی طولانی باشد ممکن است منجر به نکروز میوکارد و ایجاد اسکار با یا بدون تابلوی بالینی انفارکتوس میوکارد شود. آترواسکلروز کرونر یک فرآیند کانونی است که اغلب موجب ایسکمی غیر یکنواخت می‌شود. اختلالات ناحیه‌ای که در قدرت انقباض بطن روی می‌دهد، منجر به آکینزی سگمنتال و یا در موارد شدید بر آمده شدن (دیس کینزی) بطنی می‌شود که این موضوع، می‌تواند عملکرد پمپ میوکارد را به مقدار زیادی کاهش دهد.

در زمان ایسکمی، طیف وسیعی از اختلالات متابولیسم، عملکرد و ساختمان سلولی زمینه ساز اختلالات مکانیکی می‌باشند. میوکارد طبیعی، اسیدهای چرب و گلوکز را به دی اکسید کربن و آب متابولیزه می‌کند. با محرومیت از اکسیژن شدید، اسیدهای چرب اکسیده نمی‌شوند و گلوکز به لاکتات می‌شکند. PH داخل سلولی کاهش می‌یابد و ذخایر فسفات‌های پرانرژی، ATP و کراتین فسفات در میوکارد کاهش می‌یابند. اختلال عملکرد غشای سلولی منجر به نشت پتاسیم و برداشت سدیم توسط میوسیت‌ها می‌شود. شدت و طول مدت عدم تعادل ایجاد شده بین عرضه و تقاضای اکسیژن، تعیین‌کننده آن است که آیا آسیب برگشت پذیر است (کمتر از 20 دقیقه انسداد کامل در غیاب عروق کولترال) یا آنکه دائمی و همراه با نکروز میوکارد می‌باشد (بیش از 20 دقیقه).

همچنین ایسکمی منجر به تغییرات مشخص در الکتروکاردیوگرام (ECG) می شود. بعضی از این تغییرات عبارتند از: اختلالات ریپولاریزاسیون که با T معکوس و در موارد شدیدتر جابجایی قطعه ST مشخص می شوند. پایین افتادن موقت قطعه ST توسط ایسکمی گذرای شدیدتری ایجاد می شود. یک نتیجه مهم دیگر ایسکمی میوکارد، ناپایداری الکتریکی است که ممکن است منجر به تاکی کاردی بطنی یا فیبریلاسیون بطنی شود. علت مرگ بیشتر بیمارانی که به سرعت، به علت بیماری ایسکمی قلبی می میرند، تاکی آریتمی های بطنی ناشی از ایسکمی می باشد. (4)

1-6-2- مقایسه بیماری ایسکمیک قلب علامت دار و بدون علامت

مطالعات بعد از مرگ بر روی قربانیان حوادث رانندگی و کشته شدگان جنگی در کشور های غربی موید آن است که آترو اسکروز کرونر اغلب قبل از سن بیست سالگی آغاز می گردد و در بین افرادی که در طول حیات خود علامتی را بروز نمی دهند نیز شایع است. تست ورزش در افراد بدون علامت ممکن است شواهدی از ایسکمی خاموش میوکارد را نشان می دهد (مثلا تغییرات ECG که با آنژین همراه نیستند). مطالعات آنژیوگرافیک کرونر در چنین بیمارانی ممکن است دال بر گرفتگی شریان کرونری باشند. معاینه پس از مرگ در بیماران مبتلا به گرفتگی کرونری و بدون سابقه تظاهرات ایسکمی میوکارد اغلب اسکارهای ماکروسکوپی ثانوی انفارکتوس را در مناطقی نشان می دهد که به وسیله شرایین کرونر بیمار با یا بدون گردش خون جانبی تغذیه می شوند. با توجه به مطالعات جمعیتی، تقریبا 25٪ درصد از بیمارانی که پس از انفارکتوس حاد میوکارد زنده می مانند، به پزشک مراجعه نمی کنند و پیش آگهی بد آنها مشابه افرادی است که سندرم بالینی کلاسیک هستند. مرگ ناگهانی ممکن است بدون هشدار قبلی ایجاد شود و تظاهر شایع IHD است.

بیماران مبتلا به IHD همچنین ممکن است با کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی ثانویه به تخریب ایسکمیک میوکارد بطن چپ مراجعه کنند به این حالت کاردیومیوپاتی ایسمیک اطلاق می گردد. بر خلاف مرحله بدون علامت، بیماری ایسکمیک قلب در مرحله علامت دار با درد قفسه سینه ناشی از آنژین صدری یا انفارکتوس حاد

میوکارد جلوه گر می شود. چنان چه بیمار به مرحله علامت دار وارد گردد ممکن است یک سیر پایدار یا پیشرونده را طی کند، به مرحله بدون علامت بازگردد و یا حتی ناگهانی فوت نماید. (4)

1-7- آنژین صدری پایدار

این سندرم بالینی به دلیلی ایسکمی گذرای میوکارد ایجاد می شود. آقایان حدود 70٪ بیمارانی را که دچار آنژین صدری پایدار هستند را تشکیل می دهند و این نسبت در سنین زیر 50 سال بیشتر است.

1-7-1- شرح حال

بیمار تیپیک مبتلا به آنژین یک مرد بالای 50 سال یا یک زن بالای 60 سال است که از ناراحتی قفسه سینه شکایت می کند. بیمار معمولاً درد را به صورت سنگینی، فشار، یا حالت خفقان و به ندرت به صورت درد آشکار بیان می کند. وقتی که از بیمار خواسته می شود ناحیه درد و ناراحتی را نشان دهد، معمولاً به جناغ خود فشار می آورد. این کار با مشت بسته صورت می گیرد و به این وسیله ناراحتی فشارنده و مرکزی زیر استرنوم را بیان می کند (Levine sign). آنژین معمولاً ماهیت فزاینده-کاهنده دارد و به طور تیپیک 2-5 دقیقه طول می کشد و می تواند به شانه چپ، هر دو بازو و به خصوص سمت اولنار ساعد و دست انتشار یابد. همچنین درد ممکن است از پشت ناحیه بین دو کتف، ریشه گردن، فک تحتانی، دندان ها و اپی گاستر منشا بگیرد و یا به آنها انتشار یابد. آنژین به ندرت در زیر ناف یا بالای فک پایین حس می شود. یک یافته مفید در بررسی بیماری که از احساس ناراحتی در قفسه سینه شکایت می کند این حقیقت است که احساس ناراحتی ناشی از ایسکمی میوکارد به تراپیوس انتشار نمی یابد و انتشار ناراحتی به این عضلات بیشتر به نفع پریکاردیت می باشد.

اگر چه حملات درد معمولاً بر اثر ورزش، فعالیت عجولانه، فعالیت جنسی و یا احساسات (هیجان، ترس، خشم و یاس) روی می دهند و با استراحت تسکین می یابند اما ممکن است به هنگام استراحت و وقتی که بیمار در خواب است (angina decubitus) نیز اتفاق افتد. بیمار ممکن است به دلیل ناراحتی قفسه سینه یا تنگی

نفس از خواب بر خیزد. آنژین شبانه ممکن است ناشی از تاکی کاردی حمله ای، کاهش اکسیژناسیون خون در نتیجه تغییرات الگوی تنفس حین خواب، و یا افزایش حجم خون قفسه سینه در حالت دراز کش باشد که اندازه قلب (حجم پایان دیاستولی)، کشش بر جداره بطن و نیاز اکسیژن میوکارد را افزایش می دهد و نهایتاً به ایسکمی و نارسایی گذرای بطن چپ می انجامد. آستانه ایجاد آنژین از شخصی به شخص دیگر متفاوت بوده و ممکن است بسته به ساعت روز و یا وضعیت هیجانی فرد تفاوت کند. بسیاری از بیماران، آستانه ثابتی را برای درد بیان می کنند که به وسیله فعالیت معینی ایجاد می گردد. در چنین بیمارانی، عرضه اکسیژن ثابت است و ایسکمی به علت افزایش نیاز میوکارد به اکسیژن ایجاد می شود. به این حالت، آنژین پایدار فعالیتی می گویند. در سایر بیماران، آستانه درد ممکن است در روز خاصی و از روزی به روز دیگر متفاوت باشد. در چنین بیمارانی، تنوع عرضه اکسیژن به علت تغییر در تون عروقی کرونر ممکن است نقش مهمی را در تعیین الگوی درد آنژین قلبی ایفا نماید. در یک بیمار ممکن است با فعالیت کمی در صبح (مثل قدم زدن یا اصلاح کردن) علائم بروز نماید، حال آنکه در میان روز قادر به انجام بیشتری است بدون آنکه علامتی ایجاد گردد. گاهی عامل ظهور آنژین، اعمال نامتعارف، مصرف غذاهای سنگین و تماس با هوای سرد است.

آنژین فعالیتی به طور تیپیک پس از 1-5 دقیقه استراحت برطرف می گردد و با استراحت و نیترو گلیسیرین زیر زبانی حتی سریعتر رفع می شود. در حقیقت، چنانچه آنژین به ترکیب این دو اقدام پاسخ ندهد، باید به تشخیص شک کرد. شدت آنژین را می توان بر اساس تقسیم بندی عملکردی انجمن قلب کانادا تقسیم نمود. تاثیر آنژین قلبی بر ظرفیت عملکردی بیمار را می توان براساس طبقه بندی عملکردی انجمن قلب نیویورک توصیف نمود.

درد قفسه سینه تیز و رعدآسا یا دردهای مبهم طولانی که به ناحیه زیر پستانی چپ محدود باشند، به ندرت ناشی از ایسکمی میوکارد هستند. با این حال به ویژه در زنان و افراد دیابتی، این امکان وجود دارد که محل درد غیر عادی بوده و با عوامل ایجاد کننده غیر مرتبط باشد. علاوه بر آن، این علامت ممکن است در طول چند روز، هفته یا ماه تشدید گردد. وقوع آن ممکن است فصلی باشد (در مناطق معتدله در فصل زمستان بیشتر روی

دهد). "معادل های آنژین" علایمی از ایسکمی میوکارد، به جز آنژین هستند که عبارتند از تنگی نفس، خستگی، و غش. این حالات در سالمندان و بیماران دیابتی شایعتر می باشند.

پرش های سیستماتیک از بیماران مشکوک به IHD جهت آشکار کردن خصوصیات یک سندرم ناپایدار (مانند آنژین هنگام استراحت یا بیدار شدن به علت درد) اهمیت دارند زیرا با خطر زیادی همراه می باشند. از آنجا که آترواسکلروز کرونری اغلب با بیماری مشابه در سایر شریانها همراه است، بیمار مبتلا به آنژین باید از نظر بیماری شرایین محیطی (لنگش متناوب)، سکتۀ مغزی یا حملات ایسکمیک گذرا مورد سوال و معاینه قرار گیرد. همچنین آشکار کردن سابقۀ فامیلی زودرس (زیر 45 سال در منسوبین مذکر درجه اول و زیر 55 سال در منسوبین مونث درجه اول) و وجود دیابت قندی، هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون، مصرف سیگار و سایر عوامل خطر آترواسکلروز کرونر اهمیت دارد. سابقۀ آنژین صدری تیپیک، تشخیص IHD را تایید می کند، مگر اینکه خلاف آن ثابت شود. در بیماران مبتلا به آنژین آتیپیک، همراهی عواملی نظیر سن بالا، جنس مذکر، یائسگی و سایر عوامل خطر ساز آترواسکلروز، احتمال بیماری کرونر مهم را افزایش می دهد. (4)

1-7-2- معاینۀ فیزیکی

در بدو مراجعه اغلب معاینه نرمال است، BP سیستولی 10-15 mmHg کاهش می یابد اگر MI آنتریور باشد یک چهارم بیماران به علت تحریک سیستم سمپاتیک، تاکی کاردی و بالا رفتن مختصر فشار خون دارند. اگر MI تحتانی باشد در 50٪ موارد تحریک واگ و در نتیجه برادی کاردی و هیپوتانسیون رخ می دهد.

خون AV Node توسط شریان Dominant تامین می شود. 85٪ افراد right dominant اند. با انسداد RCA، AVN نیز درگیر می شود و باعث می شود احتمال block، برادیکاردی و افت فشار خون بیشتر باشد.

در سمع قلب: ممکن است S3 و S4 سمع شود که S3 بدخیم است و صدای S4 موقتی است و خوش خیم است و علت آن عدم گشاد شدن بطن به علت ایسکمی است.

مواردی که LBBB داریم پروگنوز بدتر است و در این حالات Paradoxical S2 Splitting سمع می‌گردد که بدترین پیش آگهی را دارد.

پس به ترتیب با شنیدن:

Friction Rub -1

S4 -2

S3 -3

Paradoxical S2 Splitting پیش آگهی بدتر می‌شود. -4

علائم سمعی دیگر در MI :

- MR حاد ممکن است در MI ایجاد شود و Early Systolic Murmur می‌دهد و اگر MVP منجر به MR شده باشد Systolic Murmur Late می‌دهد.
- RBBB در MI شایع است و بهبود می‌یابد.
- RV MI: اگر JVP برجسته به همراه ریۀ طبیعی در سمع داشتیم MI Inferior Posterior مطرح می‌شود. در این عارضه دادن نیترات باعث بدتر شدن بیماری می‌شود.
- Friction rub در MI شنیده می‌شود.

1-7-3- الکتروکاردیوگرام

12 لید اشتقاقی در حدود نیمی از بیماران مبتلا به آنژین قلبی در حال استراحت، طبیعی است. البته ممکن است نشانه های انفارکتوس قدیمی موجود باشد. اگر چه ناهنجاری های ریپولاریزاسیون (تغییرات موج T و قطعه ST و اختلالات هدایتی داخل بطنی به هنگام استراحت) IHD را مطرح می سازند، اما این نشانه ها غیر

اختصاصی هستند زیرا ممکن است در جریان بیماری پریکاردی، میوکاردی یا دریچه ای و همچنین به هنگام نگرانی، تغییرات وضعیتی، داروها یا بیماری های مری نیز به وقوع پیوندند. تغییرات مشخص موج ST به هنگام حمله درد قلبی و قطع آن پس از مرتفع شدن درد، جنبه اختصاصی بیشتری دارند.

در زمان ایسکمی حالات زیر رخ می دهد:

Zone I: Infarction سبب بروز تغییرات ECG به صورت موج Q می شود.

Zone II: Injury سبب بروز تغییرات ECG به صورت ST Elevation می شود

Zone III: Ischemia سبب بروز تغییرات ECG به صورت T Inversion می شود.

تمام تلاش در MI این است که از پیشرفت Injury به سمت Infarct جلوگیری کنیم و STE به Q تبدیل نشود.

1-7-4- آنزیم های قلبی

سیر زمانی افزایش آنزیم های قلبی در تشخیص مهم است. در روز اول بایستی سطح کراتین فسفوکیناز (CK) را هر ۸ ساعت اندازه گرفت. CK در عرض ۸-۴ ساعت بالا می رود، در ۲۴ ساعت به اوج خود می رسد و تا ۴۸ الی ۷۲ ساعت به حد طبیعی باز می گردد. ایزوآنزیم CK-MB برای MI اختصاصی تر است، ولی ممکن است در میوکاردیت یا پس از کاردیوورسیون الکتریکی نیز بالا رود. CK تام (Total) ولی نه CK-MB پس از تزریق عضلانی، ورزش شدید یا سایر تروماهای عضلات اسکلتی بالا می رود (۲ تا ۳ برابر). به دنبال درمان حاد و خونرسانی مجدد (CK-MB reperfusion therapy) زودتر به اوج خود می رسد (حدود ۸ ساعت). تروپونین T و تروپونین I اختصاصی برای قلب، ویژگی خیلی زیادی برای آسیب میوکارد داشته و شاخص های بیوشیمیائی ارجح در MI حاد هستند. این شاخص ها به مدت ۱ تا ۲ هفته بالا باقی می ماند.

1-7-5- تست ورزش

گسترده ترین آزمون مورد استفاده در تشخیص بیماری ایسکمیک قلبی، ثبت 12 اشتقاقی ECG قبل، در حین و بعد از ورزش (معمولا راه رفتن روی نوار نقاله) است. این اندازه گیری شامل فشار خون بازویی، ECG و بررسی علائم بیمار به هنگام افزایش تدریجی فعالیت است. در صورت بروز علائم ناراحتی قلبی، کوتاهی شدید در تنفس، سرگیجه، ضعف، افت قطعه ST بیش از 0/2 میلی ولت (2 میلی متر)، افت بیش از 10 میلی متر جیوه در فشار خون یا آشکار شدن تاکی آریتمی بطنی، تست را باید متوقف نمود. هدف از انجام این تست، کشف هر گونه محدودیت در انجام ورزش و تایید رابطه ناراحتی قفسه سینه با نشانه های ECG تیپیک دال بر ایسکمی میوکارد است. پاسخ ایسکمیک قطعه ST به صورت نزول بیش از 1/5 میلی متر پایین تر از خط پایه و یا مدت طولانی تر از 8 صدم ثانیه تعریف می شود. در صورتی که تغییر قطعه ST شیب رو به بالا یا پیوستگاهی داشته باشد، مشخص کننده نبوده و چنین تستی مثبت تلقی نمی شود. اختلالات موج T، اختلالات آریتمی و اختلالات بطنی به هنگام ورزش، ملاک تشخیص نیستند. تست ورزش منفی که در آن تعداد ضربان قلب به میزان مورد نظر آزمون (85 درصد حداکثر ضربان برای سن و جنس) نرسیده باشد، ملاک تشخیص نخواهد بود.

به هنگام بررسی و تفسیر ECG در جریان تست ورزش باید احتمال وجود CAD (بیماری شریان کرونر) را در بیمار و جمعیت مورد مطالعه (احتمال پیش آزمون) مدنظر داشت. در مجموع، در حدود یک سوم موارد، نتایج مثبت و منفی کاذب روی می دهد. در هر صورت نتیجه مثبت این تست در 98 درصد مردان بالای 50 سال با سابقه آنژین صدری تیپیک که در هنگام تست دچار درد قفسه سینه می شوند، CAD را مطرح می سازد. چنانچه بیمار سابقه آنژین غیرتیپیک داشته باشد یا به هنگام تست دچار درد نشده باشد، این احتمال به میزان قابل توجهی کاهش می یابد.

بروز تست مثبت کاذب در مردان زیر 40 سال بدون علامت یا در بانوان در دوران پیش یائسگی بدون وجود عوامل خطر ساز آترواسکلروز زودرس، به میزان قابل ملاحظه ای افزایش می یابد. این میزان در بیمارانی که

داروهای قلبی مثل دیژیتال و کینیدین مصرف می کنند یا در افرادی که اختلال هدایت بطنی، اختلال قطعه ST و موج T به هنگام استراحت دارند و همچنین در صورت هیپرتروفی میوکارد و میزان غیر طبیعی پتاسیم سرم افزایش می یابد. بیماری انسدادی که به شریان کرونر circumflex محدود شده باشد نیز ممکن است تست منفی کاذب ایجاد نماید. علت آن است که سطح خلفی قلب که توسط این شریان خونرسانی می گردد، در نوار قلبی 12 اشتقاقی به خوبی مشخص نمی شود. با توجه به اینکه میزان حساسیت تست ورزش تنها حدود 75 درصد است، یک نتیجه منفی نمی تواند CAD را رد کند، هرچند احتمال گرفتاری سه رگ یا کرونر اصلی چپ بسیار کم می شود.

حضور پزشک در تمام طول مدت انجام تست ورزش ضروری است و مدت فعالیت بدنی، زمان آغاز تغییرات ایسکمیک قطعه ST، وجود ناراحتی قفسه سینه، کار خارجی انجام شده (معمولا مرحله فعالیت) و کار قلبی انجام شده باید حتما اندازه گیری شود. کار قلب از حاصل ضرب ضربان قلب و فشار خون محاسبه می شود. میزان پایین افتادگی قطعه ST و زمان مورد نیاز برای بهبود این تغییرات ECG حائز اهمیت است. با توجه به اینکه خطرات انجام تست با وجود اندک بودن امکان پذیر هستند (یک مورد مرگ و دو مورد عارضه غیر کشنده به ازای انجام هر 10000 تست) لذا حتما باید تجهیزات احیا در دسترس باشند. تست های ورزش تعدیل یافته (که به جای علایم، با ضربان قلب محدود می شود) حتی 6 روز بعد از بروز انفارکتوس میوکارد نیز بدون ایجاد خطر در بیماران قابل انجام است. موارد ممنوعیت تست ورزش عبارتند از آنژین در حال استراحت (کمتر از 48 ساعت)، ریتم ناپایدار، تنگی شدید دریچه آئورت، میوکاردیت حاد، نارسایی قلبی کنترل نشده، هیپرتانسیون شدید ریوی و اندوکاردیت عفونی فعال.

واکنش طبیعی نسبت به ورزش شامل افزایش پیشرونده ضربان قلب و فشار خون است. در صورت افزایش نیافتن فشار خون و یا کاهش آن همراه با نشانه های ایسکمی به هنگام انجام تست، باید به پیش آگهی بد فکرنمود، زیرا می تواند منعکس کننده سوء عملکرد بطن چپ به علت ایسکمی باشد. ایجاد درد یا نزول شدید قطعه ST (بیش از 0/2 میلی ولت) با فعالیت کم (یعنی بیش از تکمیل مرحله II پروتکل Bruce) و پایین

افتادن قطعه ST که بیش از 5 دقیقه بعد از اتمام فعالیت بدنی ادامه داشته باشد، تست را اختصاصی ساخته و مطرح کننده IHD شدید و خطر بالای وقایع نامطلوب آینده می باشند. (4)

Myocardial Perfusion Imaging (MPI) –6–7–1

تصویربرداری پرفیوژن میوکارد (MPI) نوعی شیوه تصویربرداری غیر تهاجمی قلب است که خونرسانی مناطق مختلف قلب را به صورت سه بعدی و با دقت بالا نشان می دهد. همچنین این وسیله می توان تخمین دقیقی از EF به دست داده و نیز وجود اسکار در بافت میوکارد را مشخص می سازد. تست در دو مرحله انجام می شود و پرفیوژن میوکارد در حالت استراحت و فعالیت را نشان می دهد. ابتدا از بیمار IV line گرفته شده، الکترودهای الکتروکاردیوگرافی بر سینه او نصب شده و کاف فشارسنج به دست بیمار بسته می شود تا ریتم قلبی و فشار خون بیمار مونیتر شود. سپس داروی دی پیریدامول در داخل رگ تزریق می شود. این دارو قلب را در حالتی شبیه فعالیت بدنی قرار می دهد. سپس ماده رادیواکتیو تالیوم (tracer) به داخل IV line تزریق می گردد. میزان اشعه دریافتی بیمار حدود 700 میلی راد است که مقدار چشمگیری نیست. در انتها از آمینوفیلین داخل وریدی استفاده می شود تا اثر دی پیریدامول از بین برود. در طول این مراحل ریتم قلبی و فشار خون بیمار مونیتر می گردد و به بیمار توصیه می شود در صورت بروز هرگونه درد قفسه سینه یا تنگی نفس اطلاع دهد. سپس بیمار بر روی تخت عکس برداری قرار گرفته و توسط یک دوربین گاما که رادیواکتیو را نمایان می کند، از زوایای مختلف عکس برداری (SPECT) انجام می شود. تزریق مجدد انجام شده و عکس برداری حدود 30 تا 90 دقیقه بعد دوباره انجام می گردد تا وضعیت خونرسانی میوکارد در حالت استراحت نیز مشخص شود.

تنها احتیاط مورد نیاز در مورد انجام MPI بر روی زنان باردار و شیرده و نیز بیماران مبتلا به آسم و COPD است. بیماران حداقل 24 ساعت قبل از تست نباید از غذاهای نوشیدنی های حاوی کافئین مانند چای، قهوه و شکلات استفاده کنند. در مجموع می توان MPI را یک تست تشخیصی ایمن و دقیق برای تعیین وضعیت قلبی بیمار دانست. (12-17)

Metabolic Equivalent of Task (MET) –7–7–1

MET یک شاخص فیزیولوژیک برای بیان میزان مصرف انرژی حین فعالیت های مختلف فیزیکی است و به صورت مضربی از میزان مصرف پایه انرژی فرد در حال استراحت تعریف می شود. برای مثال فعالیتی که دارای MET سه می باشد به این معنی است که هنگام پرداختن به آن فعالیت، انرژی ای که فرد مصرف می کند سه برابر زمانی است که در همان فرد در حالت استراحت به سر می برد. چون میزان مصرف پایه انرژی در هر فرد مختص خودش است، MET این تفاوت بین اشخاص را لحاظ کرده و می تواند شاخص دقیقی برای تعیین شدت فعالیت های فیزیکی و مصرف انرژی در بین افراد مختلف با وزن های مختلف باشد. شاخص MET از 0/9 (هنگام خواب) تا حدود 10-11 (هنگام شدیدترین فعالیت ها) متغیر است. فعالیت های با شدت کم MET زیر 3، فعالیت های با شدت متوسط MET بین 3 تا 6 و فعالیت های با شدت بالا MET بالاتر از 6 دارند. (18-23) حداکثر میزان MET که بیمار می تواند هنگام تست ورزش تحمل کند از شاخص هایی است که در ارزیابی وضعیت قلبی بیماران به کار می رود و می تواند عملکرد قلبی آنها را تا حدود زیاد و با دقت بالایی مشخص نماید.

1-7-8- پیش آگهی

شاخص های اصلی پیش آگهی در بیماری که به IHD دچار باشند، شامل سن، وضعیت عملکرد بطن چپ، محل و شدت تنگی کرونر، شدت یا فعالیت ایسکمیک میوکارد است. آنژین صدری که اخیراً روی داده باشد، آنژین ناپایدار، آنژین زودرس به دنبال آنفارکتوس میوکارد، آنژینی که به درمان طبی پاسخ نداده است یا پاسخ ضعیف داشته باشد و یا با علائم نارسایی قلبی، حملات ادم ریوی، صدای موقت سوم قلب یا رگورژیتاسیون میترال و شواهد اکوکاردیوگرافیک یا رادیوایزوتوپیک بزرگی قلب و کاهش کسر تخلیه به زیر 40٪ نیز صدق می کند.

از همه مهم تر، هر یک از نشانه های زیر در طی تست های غیر تهاجمی خطر بالای وقایع کرونری را نشان می دهند: عدم توانایی انجام ورزش برای شش دقیقه (یعنی مرحله II پروتکل Bruce)، یک تست ورزش شدیداً مثبت که نشان دهنده شروع ایسکمی میوکارد در بار کاری پایین باشد (نزول قطعه ST به میزان 0/1 میلی ولت یا بیشتر قبل از تکمیل مرحله II، نزول مساوی یا بیش از 0/2 میلی ولت ST، افت فشار خون بیش از 10 میلی متر در حین فعالیت، ایجاد تاکی آریتمی بطنی به هنگام فعالیت)، ایجاد خلاء پرفیوژنی متعدد یا وسیع و یا افزایش برداشت ریه به هنگام تصویربرداری رادیوایزوتوپ برای بررسی خونرسانی قلب هنگام فعالیت (و یا استرس)، کاهش کسر تخلیه بطن چپ در خلال فعالیت و نتریکولوگرافی رادیونوکلئوتید. به عکس بیمارانی که می توانند مرحله III پروتکل Bruce را کامل کنند و اسکن پرفیوژن آنها هنگام استراحت طبیعی بوده یا اکوکاردیوگرافی استرسی در آنها منفی است، در معرض خطر بسیار کمی برای وقوع حوادث کرونر در آینده قرار دارند.

در جریان کاتتریزاسیون قلبی، بالا رفتن فشار انتهای دیاستولی بطن چپ و افزایش حجم بطنی همراه با کاهش کسر تخلیه، مهم ترین علایم سوء عملکرد بطن چپ را تشکیل داده و با پیش آگهی بدی همراه هستند. بیمارانی که مبتلا به ناراحتی قسه سینه هستند، ولی در عملکرد بطن چپ و شرایین کرونر طبیعی می باشند، دارای پیش آگهی عالی می باشند. ضایعات انسدادی شریان کرونری اصلی چپ (با تنگی بیش از 50 درصد) یا شریان کرونر نزولی قدامی چپ، که قبل از مبدا نخستین شریان سپتال باشند، خطر بیشتری نسبت به ضایعات کرونر راست یا سیرکومفلکس چپ دارند، زیرا شریان کرونر قدامی نزولی چپ، قسمت بیشتری از میوکارد را خونرسانی می کند.

پلاک های آترواسکلروتیک سگمنتال در شریان های اپیکارد به همراه شکاف یا نقص پر شدگی نشان دهنده افزایش خطر می باشند. مراحلی که پلاک های آترواسکلروتیک در شرایین اپیکارد طی می کنند، عبارت اند از فعالیت سلول های التهابی، دژنراسانس، ناپایداری اندوتلیوم، پاسخ عروقی غیرطبیعی، تجمع پلاکتی و شکاف خوردن یا خونریزی. این عوامل می توانند موقتا تنگی را تشدید کنند و واکنش غیر طبیعی را در عروق

برانگیزاند که تظاهرات ایسکمی را افزایش می دهد. آغاز اخیر علائم، ظهور ایسکمی شدید در طی تست ورزش و آنژین صدری ناپایدار می توانند یافته هایی دال بر پیشرفت سریع ضایعات کرونر باشند.

با هر میزانی از CAD انسدادی، وقتی که عملکرد بطن چپ دچار مشکل شده باشد، مرگ و میر به شدت افزایش می یابد و در هر سطحی از عملکرد بطن چپ، پیش آگهی عمدتاً تحت تاثیر وسعت میوکاردی است که توسط عروق شدیداً تنگ خون دریافت می کنند. لذا جمع آوری تمام مدارک دال بر صدمات قلبی میوکارد (وجود انفارکتوس میوکارد در ECG یا ونتریکولوگرافی)، عملکرد باقیمانده بطن چپ (کسر تخلیه و حرکت دیواره) و خطر بروز صدمات آتی کرونر (وسعت بیماری کرونر و شدت ایسکمی که در جریان تست استرس غیرتهاجمی تعیین شده باشد) مفید خواهد بود. هر چه میزان نکرور میوکارد وسیع تر باشد، قلب کمتر قادر خواهد بود صدمات اضافی را تحمل کند و پیش آگهی در این مواقع بدتر است. تمام نشانه های صدمه قلبی که در بالا ذکر گردید، به علاوه خطر آسیب آتی، باید به عنوان نشانگرهای خطر مد نظر باشند.

حضور عوامل خطر ساز دیگر آترواسکلروز کرونری (سن بالای 75 سال، دیابت، چاقی شدید، بیماری همراه در عروق محیطی و یا مغزی، انفارکتوس میوکارد قلبی) پیش آگهی آنژین را بدتر می کند. سطح پلاسمایی CRP یک شاخص التهاب و نشان دهنده خطر وقایع نامطلوب کرونری آینده در جمعیت های مبتلا به آترواسکلروز است. به طور مشابه، CT با تابش اشعه الکترونی جهت اندازه گیری کلسیفیکاسیون کرونری و اندازه های اولترا سوند ضخامت انتیمیای کاروتید به همین منظور قابل استفاده می باشند. (4)

1-8-1- درمان بیماری عروق کرونر

به طور کلی درمان شامل درمان طبی و درمان دارویی می باشد. درمان طبی یعنی بر طرف کردن عوامل خطر ساز و تنظیم فعالیت ها. بدیهی است که تشخیص و درمان به موقع عوامل خطر ساز در درمان و همچنین پیشگیری بیماری آنژین قلبی نقش مهمی دارد. (15)

1-8-1-1- درمان غیر دارویی بیماری های ایسکمیک قلبی

از جمله درمان های غیر دارویی بیماری های ایسکمیک قلبی، ورزش و فعالیت های فیزیکی است. در تنظیم کردن فعالیت های روزانه باید به این نکته توجه داشت که ورزش بهتر است به صورت منظم و ایزوتونیک باشد به طوری که قلب بیمار از 80٪ ضربان قلب همراه با ایسکیمی در آزمون استرس بالاتر نرود.

درمان چاقی، ترک سیگار و بهبود وضعیت تغذیه نیز کمک شایانی به روند درمانی بیماران می کند. (16)

در بیماران دیابتی نیز کنترل شدید دیس لیپیدمی (رساندن LDL به کمتر از 70 mg/dl) و کنترل هایپر تانسینون بسیار مفید است. با درمان دیس لیپیدمی، نیاز به بازسازی عروقی کمتر شده، میزان MI و مرگ و میر کاهش می یابد. (4) برای کنترل دیس لیپیدمی باید رژیم های غذایی حاوی مقادیر کم اسید های چرب اشباع شده تجویز شود، بیمار ورزش کند و وزن خود را کاهش دهد.

1-8-2- درمان دارویی بیماری های ایسکمیک قلبی

1- نیترات ها: سبب اتساع وریدهای سیستمیک می شوند و به این ترتیب با کاهش بازگشت وریدی به قلب، کشش دیواره میوکارد را کاهش می دهند و در نهایت باعث کاهش نیاز قلب به اکسیژن می شوند و از طرفی با اتساع عروق کرونر اپی کارد، بر جریان خون عروق کرونر می افزایند.

2- بتا بلوکر ها: با مهار سیستم آدرنرژیک در تعداد ضربان و قدرت انقباضی قلب تغییراتی ایجاد می کنند که در نهایت از نیاز قلب به اکسیژن می کاهد.

3- آنتاگونیست های کانال کلسیم: این داروها عروق کرونر را متسع می کنند و سبب کاهش نیاز قلب به اکسیژن، کاهش قدرت انقباضی قلب و نیز فشار خون می شوند که بدین ترتیب می توانند در درمان آنژین مفید باشند.

4- استاتین ها: از بین داروهای شیمیایی، بیش از همه استاتین ها برای پیشگیری از آترواسکلروز مورد استفاده قرار گرفته اند. این داروها با مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآ رودکتاز

(HMG-COA) جلوی سنتز کلسترول را می گیرند و غلظت خونی LDL را کاهش می دهند (3,4). این داروها می توانند 25٪ تا 50٪ از LDL بکاهند، HDL را 5٪ تا 9٪ افزایش دهند و 5 تا 30٪ از میزان TG بکاهند. از عوارض این داروها می توان به هیپاتیت و میوپاتی اشاره کرد. برای کاهش تری گلیسیرید ها نیز می توان از داروهای فیبرات و نیاسین استفاده کرد. (14)

در سال های اخیر استفاده از گیاهان دارویی نیز در بیماران با مشکلات قلبی عروقی همچون نارسایی احتقانی قلب، فشار خون بالای سیستولیک، آنژین قلبی و از جمله آترواسکلروز رایج شده است (5). به عنوان مثال عصاره کراتاگوس مانع افزایش سطح تری گلیسیرید، کلسترول و سطوح LDL و VLDL در موش هایی می شود که با رژیم با چربی بالا تغذیه شده بودند و بدین ترتیب می تواند در کاهش شیوع آترواسکلروز موثر باشد (6).

داروهای ضد پلاکتی مثل آسپرین و مهار کننده های گیرنده آنژیوتانسین نیز می توانند مفید واقع شوند و در جای خود استفاده می شوند.

1-9- درمان آنژین صدری پایدار

هر بیمار باید به تنهایی با توجه به انتظارات و هدف مود نظر، کنترل علائم، و جلوگیری از نتایج زیان آور بالینی مثل انفارکتوس میوکارد و مرگ زودرس، مورد ارزیابی قرار گیرد. میزان توانایی بیمار و استرس های ویژه فیزیکی و روانی را که باعث آنژین می شوند، باید به دقت ثبت کرد تا بتوان اهداف درمانی را تنظیم نمود. برنامه درمانی باید شامل موارد زیر باشد:

1) توضیح دادن به بیمار و اطمینان بخشی به بیمار

2) شناسایی و درمان حالت های تشدید کننده

3) تطابق فعالیت ها

4) درمان عوامل خطری که بروز نتایج سوء کرونر را کاهش خواهند داد

5) درمان دارویی آنژین

6) ارزیابی جهت بازسازی عروق مکانیکی

1-9-1-1- دارو درمانی

داروهایی که به طور شایع برای درمان آنژین صدری مورد استفاده قرار می گیرند شامل: نیتراتها، بتابلوکرها، بلوکهای کانال کلسیم، ضد پلاکت ها می باشند.

1-9-1-1-1- نیترات ها

1-9-1-1-1-1- طبقه بندی و فارماکوکینتیک

نیتروگلیسیرین (ماده فعال موجود در دینامیت) مهم ترین دارو بین نیترات های درمانی است و در شکل های مختلف و طول اثرهای مختلف از 10-20 دقیقه (نوع زیر زبانی) تا 8-10 ساعت (نوع ترانس درمال) در دسترس است. با توجه به اینکه هم درمان حملات و هم پیشگیری از حملات هر دو از جنبه های مهم درمان هستند، فارماکوکینتیک اشکال مختلف دارو از اهمیت بالینی زیادی برخوردار است.

نیتروگلیسیرین (گلیسرین تری نیترات) به سرعت در کبد و عضلات صاف دنیترا شده و ابتدا به دی نیترات (گلیسرین دی نیترات) که اثرات وازودیلاتوری قابل توجهی دارد، تبدیل می شود و سپس به آهستگی به مونونیترات که کمتر فعال است، تبدیل می شود. به علت فعالیت بالای آنزیم در کبد، اثر گذر اول برای نیتروگلیسیرین زیاد و حدود 90 درصد است. اثر نیتروگلیسیرین خوراکی (بلعیدنی) احتمالاً ناش از سطوح

بالای گلیسیریل دی نیترات در خون است. اثرات نیتروگلیسیرین زیرزبانی عمدتاً ناشی از داروی تغییر نیافته است زیرا این راه استفاده تحت اثر گذر اول قرار نمی گیرند.

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک سایر نیترات ها مشابه نیتروگلیسیرین است. ایزوسورباید دی نیترات (Isosorbide dinitrate) یکی دیگر از نیترات های پر مصرف بوده و به دو شکل خوراکی و زیر زبانی در دسترس است. این دارو به سرعت در کبد و عضلات صاف به ایزوسورباید مونو نیترات، دنیتراته می شود که این ماده نیز فعال است. ایزو سورباید مونو نیترات به عنوان یک داروی مجزا برای مصرف خوراکی در دسترس است. نیترات های متعدد دیگری برای استفاده خوراکی در دسترس هستند و مانند نیتروگلیسیرین خوراکی طول اثر متوسطی (4-6 ساعت) دارند. آمیل نیتريت (Amyl nitrate) یک وازودیلاتور سریع عمل کننده و ناپایدار است که به صورت استنشاقی جهت درمان آنژین استفاده می شد ولی امروزه به ندرت تجویز می شود. (5)

1-9-1-1-2- مکانیسم عمل

طیف بیماری های ایسکمیک قلبی از آترواسکلروز بدون علامت عروق کرونر و آنژین قفسه صدری پایدار و آنژین قفسه صدری ناپایدار و انفارکتوس میوکارد و آنژین پرینزمتال تشکیل شده است. پاتوژنز اصلی دخیل در بروز علائم بیماری های ایسکمیک قلبی، تنگی عروق کرونر است که منجر به اختلال در خونرسانی به عضله قلب می شود. این تنگی خود می تواند به دنبال آترواسکلروز و تشکیل پلاک آترومی و اسپاسم عروق کرونر (آنژین پرینزمتال) ایجاد شود، به همین دلیل یکی از ارکان اصلی درمان افراد مبتلا به بیماری های ایسکمیک قلب استفاده از داروهای گشاد کننده عروق است که در سر دسته این داروها نیترات ها قرار دادند.

نیترات ها از یک طرف با گشاد کردن وریدهای سیستمیک موجب کاهش میزان نیاز میوکارد به اکسیژن و از طرف دیگر موجب افزایش جریان خون عروق کولترال می گردند.

نیترات‌ها، در داخل عضله صاف دنیتراته شده و اکسید نیتریک (NO) آزاد می‌شود که گوانیلیل سیکلاز را تحریک نموده و cGMB آزاد می‌گردد. این ماده از طریق دفسفریله کردن فسفات زنجیره سبک میوزین، عضله صاف را شل می‌کند.

1-9-1-1-3- اثرات روی ارگان‌ها

1. قلبی- عروقی: شل شدن عضلات صاف، به درجه قابل توجهی از وازودیلاتاسیون می‌انجامد که از طریق کاهش پیش بار، باعث کاهش اندازه قلب و نیز کاهش برون ده قلبی می‌شود. شل شدن عضلات صاف شریان‌ها می‌تواند جریان خون را در عروق کرونری اپی کارد که به طور ناگهانی مسدود شده اند، افزایش دهد. پس بار کاهش یافته به علت گشاد شدن شریان‌ها سبب افزایش خروجی و کاهش بیشتر در اندازه قلب می‌شود. در برخی از مطالعات این طور مطرح شده که بین بسترهای عروقی، وریدها از همه حساس‌تر هستند و شریان‌ها کمتر و آرتریول‌ها کمترین حساسیت را دارند. گشاد شدن وریدها منجر به کاهش اندازه قلب در زمان دیاستول و کاهش کشش فیبرها می‌شود. گشاد شدن آرتریول‌ها منجر به کاهش مقاومت محیطی و فشار خون می‌شود. این تغییرات منجر به کاهش کلی در کشش فیبرهای میوکارد، مصرف اکسیژن و محصول دو گانه می‌شوند. بنابراین مکانیسم اولیه و سودمند درمانی در آنژین آترواسکلروتیک، کاهش نیاز به اکسیژن است. مکانیسم دوم افزایش جریان خون کرونری از نواحی سیستمیک از طریق عروق جانبی (collateral) است. در آنژین وازواسپاستیک، رفع اسپاسم کرونری و افزایش جریان خون قابل مشاهده است.

نیترات‌ها هیچ اثر مستقیمی روی عضله قلب ندارند ولی به دنبال کاهش فشار خون توسط نیترات‌ها، ایجاد تاکی کاردی رفلکسی قابل توجه و افزایش قدرت انقباضی، قابل پیش بینی است.

2. سایر ارگان‌ها: نیترات‌ها عضلات صاف برونش‌ها، دستگاه گوارش و دستگاه ادراری- تناسلی را شل می‌کنند ولی این اثرات کوچک‌تر از آن هستند که اهمیت بالینی داشته باشند. نیتروگلیسیرین داخل

وریدی (که گاهی اوقات در درمان آنژین ناپایدار استفاده می شود) تجمع پلاکتی را کاهش می دهد. اثرات قابل توجه دیگری رو سایر بافت ها وجود ندارد. (5)

1-9-1-1-4- کاربدهای بالینی

همان طور که قبلا هم ذکر شد، نیتروگلیسیرین به صورت فرمولاسیون های متعددی در دسترس است. شکل استاندارد برای درمان درد آنژین به شکل قرص زیر زبانی یا اسپری است که طول اثر 10-20 دقیقه دارد. قرص نیتروگلیسیرین یکی از شایع ترین و موثر ترین داروهایی است که برای درمان نگهدارنده در افراد مبتلا به آنژین قفسه صدری مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو به صورت آمپول های 1 و 5 میلی گرمی و قرص های آهسته رهش 2/6 و 6/4 میلی گرمی (دروکانتین) و نیز به صورت قرص های زیر زبانی 0/4 میلی گرمی در دسترس می باشد. از انواع پیوسته رهش نیتروگلیسیرین (قرص های نیتروگلیسیرین 2/6 و 6/4 میلی گرمی) برای جلوگیری از بروز حملات آنژین استفاده می شود. برای جلوگیری از ایجاد تحمل نسبت به این دارو می توان فواصل بین تجویز دارو را افزایش داد یا اینکه از انواع پیوسته رهش (SR) به صورت یک بار در روز استفاده کرد.

ایزوسورباید دی نیترات مشابه نیترو گلیسیرین بوده و طول اثر حدود 30 دقیقه دارد. نیتروگلیسیرین خوراکی (بلعیدنی) با آزادشدگی نرمال، طول اثر 4-6 ساعت دارد که این مسئله بیشتر به علت گلیسیرین دی نیترات موجود در گردش خون است. اشکال خوراکی آهسته رهش، تا حدودی طول اثر طولانی تری دارند. فرمولاسیون های ترانس درمال (پماد یا چسب پوستی) می توانند سطوح خونی دارو را تا 24 ساعت ثابت نگه دارند. در هر حال، مقاومت به دارو پس از 8 الی 10 ساعت روی می دهد و پس از آن تاثیر دارو به سرعت از بین می رود. به همین دلیل توصیه می شود که چسب پوستی نیتروگلیسیرین پس از 10-12 ساعت برداشته شود تا حساسیت به دارو بهبود یابد.

1-9-1-1-5- عارضه نیترات ها و نیتريت ها

شایع ترین اثرات سمی نیترات ها پاسخ هایی است که به دنبال وازودیلاتاسیون ایجاد می شود، این موارد شامل تاکی کاردی (ناشی از رفلکس بارورسپتور)، هایپوتانسیون ارتواستاتیک (گسترش مستقیم اثر گشادشدگی وریدی) و سردرد ضربان دار به دنبال گشاد شدن شریان مننژپال است.

نیترات ها با سیلدنافیل و داروهای مشابه آن که برای بهبود اختلالات نعوظی استفاده می شوند تداخل دارند. این عوامل یک ایزوفرم فسفودی استراز (PDE5) که cGMP را در عضلات صاف متابولیزه می کند را مهار می کنند. افزایش cGMP در عضلات صاف نعوظی باعث شل شدن آن ها شده و موجب افزایش جریان خون و نعوظ موثرتر و طولانی تر می شود. این اثر همچنین در عضلات صاف عروق نیز اتفاق می افتد. در نتیجه ترکیب نیترات ها (از طریق افزایش تولید cGMP) باعث شل شدن تشدید یافته عضلات صاف عروق به همراه خطر بالقوه هایپوتانسیون و کاهش خونرسانی ارگان های حیاتی می شود.

نیتريت ها از لحاظ سمیت اهمیت زیادی دارند زیرا در غلظت های بالا در خون می توانند باعث مت-هموگلوبینی شوند. این امر اثر بالقوه پادزهری (آنتی دوت) در مسمومیت با سیانید دارد. نیترات ها باعث مت-هموگلوبینی نمی شوند. در گذشته نیترات ها مسئول بیماری های شغلی متعددی در کارخانه های مهمات سازی (که در آن ها محیط کار، آلودگی شدیدی با این مواد شیمیایی ناپایدار داشته) بودند. شایع ترین این بیماری ها، "بیماری روز دوشنبه" بود که ایجاد مقاومت به اثر گشاد کنندگی عروقی، و تاکی کاردی (در طول هفته) و از دست دادن مقاومت (در تعطیلات آخر هفته) بود که به صورت متناوب ایجاد می شد و باعث سردرد (به علت گشادشدن عروق داخل جمجمه)، تاکی کاردی و سرگیجه (به علت هایپوتانسیون ارتواستاتیک) در هر دوشنبه می شد. (5)

1-9-1-1-6- سایر منابع مورد استناد درباره نیترات ها

در مطالعه ای اثرات آنتی ایسکمیک قرص TNG زیر زبانی در بیمارانی که ایزوسور باید دی نیترات مصرف می کردند، یعنی افراد مبتلا به آنژین پایدار قفسه صدری سنجیده شد. پس از یک دوره درمان 7

روزه، میزان بهبود WTI (میزان قدم زنی تا شروع درد قلبی) در افرادی که پلاسبو مصرف می کرده اند 15/6 درصد و در افرادی که نیتروگلیسیرین مصرف کرده اند 36/5 درصد گزارش شد ($P < 0.01$). (6)

در یک کار آزمایشی بالینی (double blind) که بر روی 38 بیمار مرد مبتلا به آنژین پایدار قفسه صدری انجام شد، اثرات ضد آنژین ایزوسورباید دی نیترات با دوز کم مورد ارزیابی قرار گرفت. در مقایسه با پلاسبو، تمام بیماران 6 ساعت بعد از تجویز دوزهای مختلف ایزوسورباید دی نیترات بهبود قابل ملاحظه ای در WTI داشتند: با دوز 10 میلی گرم در روز 34/6 درصد بهبود در WTI ($P < 0.01$)، با دوز 20 میلی گرم در روز 49/6 درصد بهبود در WTI ($P < 0.0001$)، با دوز 20 میلی گرم در روز از قرص پیوسته رهش 42/9 درصد بهبود در WTI ($P < 0.001$) و با دوز 40 میلی گرم در روز از قرص پیوسته رهش 52/5 درصد بهبود مشاهده شد ($P < 0.0001$). همانطور که مشاهده می شود استفاده از قرص های پیوسته رهش با بهبود بیشتری در WTI همراه بوده است. (7)

در مطالعه دیگری که بین سال های 1994 تا 1999 بر روی هزینه های مربوط به قیمت 100000 نسخه حاوی داروهای ضد آنژین انجام گرفت، در طول 3/5 سال پس از آغاز مطالعه مشخص شد که تجویز نیتروگلیسیرین پیوسته رهش (SR) و پچ های ترانس درمال نیتروگلیسیرین در مقایسه با قرص های معمولی آن حدود 14/9 میلیون دلار کاهش هزینه در پی داشته است. چون تعداد قرص های مصرفی در مورد فراورده های پیوسته رهش کمتر بوده است. (8)

با توجه به اینکه درمان نگهدارنده با نیترات ها در افراد مبتلا به بیماری های ایسکمیک قلبی نیاز به زمان طولانی دارد و گاهی بیماران باید به صورت مادام العمر از این دارو ها استفاده کنند، مسئله هزینه درمان باید مد نظر قرار گیرد. با توجه به بعد اقتصادی مسئله، در این مطالعه سعی شده است که میزان اثر بخشی قرص های پیوسته رهش نیتروگلیسیرین تولید داخل از نظر کارایی و سلامت بررسی شود تا قرص های تولید شده در داخل کشور جایگزین نمونه های مشابه خارجی شود تا از خروج سالیانه میلیون ها دلار ارز از کشور جلوگیری گردد.

فصل دوم

مواد و

2-1- هدف کلی

بررسی اثر بخشی قرص دروکانتین (نیتروگلیسیرین پیوسته رهش) در درمان بیماریهای ایسکمیک قلبی در مقایسه با سوستاک (داروی خارجی مشابه)

2-2- اهداف جزئی

1- بررسی اثر بخشی (Efficacy) قرص دروکانتین ساخت ایران در کنترل درد قفسه سینه در مقایسه با سوستاک

2- بررسی اثر بخشی (Efficacy) قرص دروکانتین ساخت ایران در بهبود عملکرد قلب در مقایسه با سوستاک

3- بررسی ایمنی (Safety) قرص دروکانتین ساخت ایران در مقایسه با سوستاک

2-3- سوالات

1- آیا داروی دروکانتین ساخت ایران همانند سوستاک سبب کنترل درد قفسه سینه می شود؟

2- آیا داروی دروکانتین ساخت ایران همانند سوستاک سبب افزایش و بهبود عملکرد قلب می شود؟

3- آیا داروی دروکانتین ساخت ایران همانند سوستاک سبب افزایش و بهبود خونرسانی میوکارد در MPI می شود؟

4- آیا داروی دروکانتین ساخت ایران همانند سوستاک سبب افزایش حداکثر میزان MET قابل تحمل توسط بیماران می شود؟

2-4- نوع مطالعه

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور (Double-blind Randomized Clinical Trial) است.

2-5- جامعه مورد مطالعه

جامعه مورد مطالعه، بیماران مبتلا به آنژین پایدار قفسه صدری هستند که شرح حال، معاینه بالینی و نتایج آزمایشات پاراکلینیکی آنها نظیر تست ورزش، وجود ایسکمی عروق کرونر را تایید کرده است.

2-6- حجم نمونه و روش محاسبه آن

برای محاسبه حجم نمونه از فرمول زیر استفاده شده است.

$$n = \frac{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}{d^2} (Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2$$

P1 میزان اثر بخشی داروی نیتروگلیسرین پیوسته رهش خارجی است که بر طبق اعداد و ارقام ذکر شده در مقالات حدود 80 درصد بوده است. P2 هم میزان اثر بخشی دروکانتین است که آنرا 55 درصد در نظر می گیریم. خطای نوع اول 5 درصد و توان آزمون 90 درصد در نظر گرفته شد. به این ترتیب در هر گروه نیاز به 60 نفر نمونه داریم. با در نظر گرفتن امکان ریزش نمونه ها، ما از 70 نمونه در هر گروه استفاده کردیم.

2-7- زمان و مکان

این مطالعه بین سال های 1390 و 1391 در کلینیک قلب بیمارستان بقیه الله (عج) تهران انجام شد.

2-8- روش تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات مربوط به بیماران وارد چک لیست های مربوطه و سپس وارد بانک اطلاعات رایانه ای شد. داده ها با نرم افزار SPSS 15 For Windows تحت آنالیز آماری قرار گرفت. برای تحلیل آماری داده ها از آزمون های کای زوج، آزمون دقیق فیشر یا آزمون تی نمونه های مرتبط و در صورت لزوم از معادل غیر پارامتری آن (ویلکاکسون) استفاده شد.

2-9- ملاحظات اخلاقی

1. پروتکل مطالعه بر اساس اصول اخلاقی معاهده هلسینکی طراحی شده و پس از تصویب در کمیته اخلاق پزشکی و مورد دانشگاه اجراء شد. همچنین مطالعه با هنجارهای عرفی، اخلاقی و دینی جامعه مغایرتی ندارد.
2. بیماران از نظر عوامل افزایش دهنده ریسک عوارض و مورتالیتی بررسی شده و بیمارانی که دارای عوامل خطر بیش از سایر افراد جامعه بودند، وارد مطالعه نشدند.
3. پس از آشنایی بیمار یا والدین و سرپرستان بیماران با طرح و مزایا و مضرات احتمالی آن، از آنان رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ شد.
4. کلیه اطلاعات بیمار که در پرسشنامه ها ثبت شده است به عنوان اسرار بیماران در نظر گرفته شده و تنها در اختیار مجریان طرح است.
5. در این تحقیق، آزادی فردی شرکت کنندگان مبنی بر ورود به طرح و یا خروج از آن در هر مرحله که مایل باشند رعایت شد.
6. پذیرش مسئولیت جبران خسارات احتمالی ناشی از شرکت در مطالعه برای شرکت کنندگان در فرم رضایت نامه درج گردیده بود. بر این اساس چنانچه اثبات می شد خسارت مورد ادعا ناشی از شرکت در این طرح تحقیقاتی بوده است، متولیان طرح مسئولیت جبران مالی خسارت مذکور را بر عهده داشتند.
7. هیچگونه هزینه ای از نظر دارویی و اقدامات پاراکلینیکی متوجه شرکت کنندگان نبود. کلیه هزینه های طرح (شامل هر آنچه پیشتر پیش بینی شده و هر آنچه ناشی از شرکت بیماران در طرح از نظر درمانی برای ایشان ضرورت پیدا کند) به عهده متولیان تحقیق بود.
8. شرکت تولید کننده دارو ملزم بود تا پایان دوره درمان، داروها را به صورت رایگان در اختیار بیماران قرار دهد.

2-10- مشکلات و محدودیت ها

از مشکلات کارآزمایی های بالینی، یافتن بیمارانی است که معیارهای ورود به مطالعه را داشته و فاقد معیارهای خروج باشند. در این مطالعه هم نیاز به بیمارانی داشتیم که مبتلا به بیماری ایسکمیک قلبی بوده و فقط کاندید درمان دارویی می بودند. مشکل دیگر ریزش نمونه ها بود که سعی شد حتی الامکان با پی گیری مستمر و توجیه بیماران بر آن فایق آمده و از ریزش بیماران جلوگیری نمائیم.

2-11- روش انجام طرح (شیوه اجرایی، مراحل طرح و چگونگی جمع آوری

اطلاعات)

بیمارانی که با تشخیص بیماری ایسکمیک قلبی (آنژین پایدار قفسه صدری) به درمانگاه مراجعه کرده بودند، در صورتی که واجد شرایط شرکت در مطالعه می بودند، پس از توضیحات کافی در مورد طرح و در صورت موافقت بیمار با مشارکت در تحقیق، رضایت نامه کتبی از آنها اخذ شده و وارد مطالعه می شدند.

2-11-1- معیارهای ورود به مطالعه

- سن بالای 40 سال
- وجود شواهد بالینی و آزمایشگاهی بیماری ایسکمیک قلبی از نوع آنژین پایدار

2-11-2- معیارهای خروج از مطالعه

- وجود بیماری های زمینه ای همزمان (دیابت، نارسایی کلیوی، کم خونی، بیماری کبدی و بدخیمی)
 - وجود شواهد بالینی و آزمایشگاهی آنژین ناپایدار قفسه صدری یا انفاکتوس قلبی (تغییرات ECG به همراه بالا بودن آنزیمهای قلبی)
 - مصرف همزمان سایر داروهای گشاد کننده عروق نظیر بلوک کننده های کانال کلسیم.
- ابتدا با گرفتن شرح حال از بیماران، اطلاعات بالینی دموگرافیک آنان در پرسشنامه طرح ثبت شد. سپس از بیماران نمونه خون گرفته شد تا فاکتورهای بیوشیمیایی خون (شامل, CBC, FBS, CHOL, TG, LDL, HDL, BUN, Cr, AST, ALT, AlkP, CPK, CKMB, LDH) آنها برای بررسی وجود سایر

بیماری ها و عوامل خطر و نیز آنزیم های قلبی آنها (جهت رد ایسکمی حاد قلبی) معین شود. همچنین جهت رد ایسکمی حاد قلبی در آنها و بررسی وضعیت قلبی از همه بیماران ECG به عمل آمد. به علاوه قبل از شروع مداخله درمانی، از افراد تست ورزش به عمل آمد حداکثر میزان MET قابل تحمل آنها سنجیده شد. سپس از بیماران MPI به عمل آمد.

داروها (چه نمونه داخلی و چه نمونه خارجی) در جعبه های یک شکل و بی نام قرار داده شدند. هر جعبه دارویی دارای یک کد بوده و فقط کمیته مسئول کورسازی از محتویات جعبه ها مطلع بود. جهت کور کردن مجریان طرح، از تصادفی کردن داروها توسط جدول اعداد تصادفی به دست آمده از رایانه استفاده شده و به بیماران به ترتیب ورود، کدی یکسان با کد ثبت شده بر جعبه های دارو داده شد. مثلا برای بیماری که داروی جعبه الف-12 را دریافت می کرد، کد الف-12 داده شد. به این ترتیب تنها کمیته مسئول کورسازی از محتویات جعبه های دارو مطلع بوده و آن را در پایان تحقیق در اختیار آنالیز کنندگان نتایج قرار داد. بیماران نیز غیر از آشنایی با طرح، مدت اجرا و عوارض احتمالی، از نوع داروی مورد استفاده بی اطلاع بوده و به این نحو نسبت به دارو کور شوه بودند. جهت حفظ تعادل بین نمونه ها، 10 بیمار اول داروی A و 10 نفر بعدی داروی B را دریافت کرده و به این ترتیب تا رسیدن به حجم نمونه مورد نظر، درمان را ادامه دادیم.

به بیماران قرص نیتروکانتین یا سوستاک (نیتروگلیسیرین پیوسته رهش) 6/4 mg با دوز سه بار در روز به مدت 2 ماه تجویز شد. تست ورزش قبل و بعد از دوره دو ماهه درمان از بیماران به عمل آمد. یک ماه پس از مصرف دارو، بیماران توسط متخصص ویزیت کنترل شده و ضمن ارزیابی روند بهبودی و ثبت اطلاعات بالینی آنها، داروی مورد نیاز جهت ادامه درمان به صورت رایگان در اختیار آنها قرار می گرفت.

معیارهای مربوط به تست ورزش و نوار قلبی و نیز آنزیم های قلبی (LDH، CPK، SGPT، SGOT) قبل و پس از درمان مقایسه شدند. بروز عوارض جانبی داروها در جریان مصرف و همچنین پس از مصرف دارو نیز به وسیله یک پرسشنامه و نیز آزمایشات پاراکلینیکی مورد بررسی قرار گرفت.

2-11-3- جدول متغیرها

ردیف	متغیر	نقش (مستقل، وابسته، زمینه‌ای، مخدوشگر)	کمی		کیفی		واحد	تعریف علمی
			مقیاس	گستره	اسمی	تاریخ		
1	دارو	مستقل			*		ندارد	نیتروگلیسرین ساخت داخل، سوستاک
2	سن	زمینه‌ای		*			سال	بر اساس گفته یا شرح حال گوینده
3	جنس	زمینه‌ای			×		زن-مرد	تعلق به یکی از دو جنس
4	تست ورزش	وابسته			*		خوب-متوسط-بد	تحمل بیمار در برابر فعالیت‌ها از نظر عملکرد قلبی
5	sGOT	وابسته	×				میلی واحد در میلی لیتر	آنزیم کبدی که نرمال آن 13-45 می‌باشد
6	sGPT	وابسته	×				میلی واحد در میلی لیتر	آنزیم کبدی که نرمال آن 5-57 می‌باشد
7	AlkP	وابسته	×				واحد در لیتر	آنزیم کبدی که با روش کینگ آرمسترانگ میزان آن در بالغین باید 92-32 باشد
8	LDH	وابسته	×				واحد در لیتر	لاکتات دهیدروژناز خون که میزان نرمال آن در بزرگسالان 45-90 و در کودکان 60-170 می‌باشد.
9	BUN	وابسته	×				میلی‌گرم در دسی لیتر	نیتروژن اوره خون که در حد 5-18 نرمال می‌باشد
10	Cr	وابسته	×				میلی‌گرم در دسی لیتر	کراتینین سرم که در حد 0/6-1/6 نرمال می‌باشد
11	Na	وابسته	×				میلی اکی والان در لیتر	میزان سدیم خون که باید در حد 138-145 باشد
12	K	وابسته	×				میلی اکی والان در لیتر	میزان پتاسیم خون که باید در حد 3/5-5/5 باشد
13	Hgb	وابسته	×				گرم در دسی لیتر	میران هموگلوبین خون که میزان نرمال در مردان 14-18 و در زنان 12-16 می‌باشد
14	Hct	وابسته	×				درصد	در صد هماتوکریت خون که میزان نرمال در مردان 40-54 و در زنان 37-47 درصد می‌باشد
15	Plt	وابسته	×				تعداد در میلی‌متر مکعب	تعداد پلاکت خون که میزان نرمال آن 150-400 هزار در میلی‌متر مکعب می‌باشد
16	WBC	وابسته	×				تعداد در میکرو لیتر	میزان نرمال گلبول سفید: 4500-13500 در میکرو لیتر
17	PR	وابسته	×				تعداد در دقیقه	تعداد ضربان قلب ثبت شده در یک دقیقه
18	RR	وابسته	×				تعداد در دقیقه	تعداد تنفس ثبت شده در یک دقیقه
19	OT	وابسته	×				درجه سلسیوس	دمای بدن بیمار پس از 3 دقیقه قرار دادن ترمومتر در زیر دهان
20	BP	وابسته	×				میلی‌متر جیوه	فشار خون که در بازوی راست بیمار در حالت درازکش اندازه گیری می‌شود
21	وزن	زمینه‌ای	×				کیلوگرم	وزن اندازه گیری شده با ترازوی استاندارد
22	قد	زمینه‌ای	×				سانتی متر	قد اندازه گیری شده با متر استاندارد
23	اندکس توده بدنی	زمینه‌ای	×				کیلوگرم بر متر مربع	معیار استاندارد اندازه گیری توده بدنی

24	تب	وابسته	×	افزایش دمای بدن به بیش از 38/5 درجه	دارد - ندارد
25	درد مفصلی	وابسته	×	شکایت بیمار از درد در حین استراحت در مفاصل	دارد - ندارد
26	تهوع	وابسته	×	احساس استفراغ	دارد - ندارد
27	استفراغ	وابسته	×	گزارش استفراغ مکرر توسط بیمار یا والدین	دارد - ندارد
28	سردرد	وابسته	×	گزارش سردرد مکرر توسط بیمار	دارد - ندارد
29	ادم در اندامها	وابسته	×	کشف ادم محیطی در معاینه	دارد - ندارد
30	تنگی نفس	وابسته	×	هرگونه شکایت بیمار از سخت بودن تنفس یا آکاهی وی از نفس کشیدن	دارد - ندارد
31	تأکی پنه	وابسته	×	تعداد تنفس بیش از 20 در ثانیه در زمان استراحت	دارد - ندارد
32	برجستگی وریدهای گردنی	وابسته	×	پر شدگی سریع وریدهای ژوگولار پس از تخلیه با فشار دست در حالیکه بیمار در حالت درازکش با زاویه 30 درجه می باشد	دارد - ندارد
33	سیانوز	وابسته	×	کبود شدن بیمار در اثر کاهش اکسیژناسیون گلبولهای قرمز	دارد - ندارد
34	سرفه	وابسته	×	شکایت بیمار از سرفه	دارد - ندارد
35	هموپیژی	وابسته	×	وجود خلط خونی که توسط بیمار یا پزشک گزارش شود	دارد - ندارد
36	سنگوپ	وابسته	×	از دست دادن موقت هوشیاری در اثر افت فشارخون	دارد - ندارد
37	هیپوتانسیون	وابسته	×	کاهش فشارخون سیستولی زیر 90	دارد - ندارد

فصل سوم

نتایج

این مطالعه بین سال های 1390 و 1391 در کلینیک قلب بیمارستان بقیه الله (عج) تهران انجام شد. به صورت تصادفی 70 بیمار که دارای معیارهای ورود به مطالعه بوده و فاقد معیارهای خروج بودند (در مجموع 140 بیمار) وارد مطالعه شدند. در گروه تحت درمان با دروکانتین 7 بیمار و در گروه تحت درمان با سوستاک 23 بیمار از مطالعه خارج شدند. در نهایت 110 بیمار تا پایان طرح در مطالعه باقی مانده و نتایج حاصل تحت آنالیز قرار گرفت.

3-1- فاکتورهای دموگرافیک بیماران

میانگین و انحراف معیار سن بیماران، BMI آنها و نیز طول مدت بیماری آنها در جدول شماره یک آورده شده است.

جدول یک. سن، BMI و مدت بیماری بیماران دو گروه مطالعه

P value	مجموع		سوستاک		دروکانتین		متغیر
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
*0/883	8/71	58/88	9/08	59/02	8/49	58/77	سن
*0/335	4/11	27/69	3/79	28/20	4/32	27/34	BMI
**0/143	5/72	5/87	06/5	4/99	6/24	6/70	طول مدت بیماری

* P value بر اساس ANOVA

** P value بر اساس Kruskal-Wallis

بیماران دو گروه تفاوت معناداری در سن، شاخص توده بدنی و نیز طول مدت بیماری نداشتند. هم چنین بجز سابقه بستری قبلی که در بیماران گروه دروکانتین بیشتر بود (71/4٪ در مقابل 40/4٪)، در سایر فاکتورهای

دموگرافیک مورد بررسی شامل جنسیت، وجود بیماری های همراه (دیابت، فشار خون و بیماری های مزمن تنفسی و سابقه بستری در CCU) تفاوت معناداری وجود نداشت. جزئیات اطلاعات مربوط به جنسیت، سابقه بیماری های همراه و بستری بیماران در CCU در جدول شماره 2 آورده شده است.

جدول شماره 2. جنسیت، سابقه بیماری های همراه و سابقه بستری بیماران در CCU در دو گروه مطالعه

P value	مجموع (N=110)		سوستاک (N=47)		دروکانتین (N=63)		دسته	متغیر دسته ای
	%	N	%	N	%	N		
0/701	57/3	63	59/6	28	55/6	35	مرد	جنسیت
	42/7	47	40/4	19	44/4	28	زن	
0/313	34/5	38	40/4	19	30/2	19	دیابت	
0/443	47/3	52	42/6	20	50/8	32	فشار خون	سابقه بیماری مزمن تنفسی
0/120	10/9	12	17/0	8	6/3	4	بیماری مزمن تنفسی	
0/002	58/2	64	40/4	19	71/4	45	سابقه بستری	
0/700	50/0	55	46/8	22	52/4	33	دارد	سابقه بستری در CCU
	50/0	55	53/2	25	47/6	30	ندارد	

Chi-square test بر اساس P value

3-2- فاکتورهای قلبی بیماران

فاکتورهای قلبی بیماران در جدول شماره 5 آورده شده است.

جدول شماره 5. فاکتورهای قلبی بیماران دو گروه قبل و بعد از درمان

P value**	P value*	تفاوت	بعد از درمان		قبل از درمان		گروه	متغیر
			انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
0/03	0/970	0/00	0/19	-0/047	0/19	-0/048	دروکانتین	ST_
	0/507	0/02	0/197	-0/0387	0/203	-0/063	سوستاک	
0/828	0/414	0/26	2/30	11/24	2/51	10/98	دروکانتین	MET
	0/819	0/12	2/50	10/77	2/62	10/65	سوستاک	
0/419	0/564	1/96	21/31	146/20	28/57	144/24	دروکانتین	HR
	0/571	-2/91	26/58	136/78	26/13	139/69	سوستاک	
0/605	0/083^	-0/07	0/52	0/65	0/5	0/72	دروکانتین	T
	0/317^	0/07	0/50	0/57	0/50	0/50	سوستاک	
0/681	0/083^	-0/07	0/52	0/65	0/50	0/72	دروکانتین	ST
	0/180^	0/11	0/50	0/57	0/50	0/46	سوستاک	
0/717	0/564^	-0/09	0/80	0/63	0/90	0/72	دروکانتین	MPI
	0/999^	0.0	0/54	0/60	0/54	0/60	سوستاک	

* P value بر اساس paired sample t test

** P value بر اساس independent sample t test

^ P value بر اساس Wilcoxon Signed Ranks test

حداکثر میزان ST depression هنگام تست ورزش در گروه دروکانتین از -0/048 میلی ولت پیش از درمان به -0/047 پس از درمان کاهش یافت که کاهش معنی داری را نشان نمی دهد. همین طور در گروه تحت درمان با سوستاک نیز حداکثر میزان ST depression هنگام تست ورزش از -0/063 میلی ولت پیش از درمان به -0/0387 کاهش یافت که این میزان تغییر نیز از نظر آماری معنی دار نبود. هرچند در مقایسه میزان

کاهش ST depression در دو گروه، اختلاف معنی دار بود اما با توجه به اینکه میزان تغییر ایجاد شده توسط هر یک از دو دارو از نظر آماری معنی دار نبود، این اختلاف از نظر بالینی چشمگیر نیست.

میزان حداکثر ضربان قلب بیماران در تست ورزش، قبل و بعد از درمان در هیچ یک از دو گروه درمانی مطالعه تغییر محسوسی نداشت. هم چنین در مقایسه بین دو دارو نیز از این نظر تفاوت معنی داری مشاهده نشد (P value=0/419).

حداکثر میزان MET که بیماران می توانستند هنگام تست ورزش تحمل کنند پس از مصرف هر دو دارو افزایش مختصر داشت اما این افزایش در مورد هیچ یک از دو دارو از نظر آماری معنی دار نبود. به این صورت که این میزان در گروه تحت درمان با دروکانتین از 10/98 به 11/24 (P value=0/414) و در گروه تحت درمان با سوستاک از 10/65 به 10/77 (P value=0/819) افزایش یافت. مقایسه میزان این افزایش در دو گروه نشان داد که تفاوت دو دارو در این مورد نیز معنی دار نیست (P value=0/828).

در مورد فاکتورهای الکتروکاردیوگرافی بیماران، ST depression و invert T مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان invert T در گروه دروکانتین قبل و بعد از درمان به ترتیب 0/72 و 0/65 میلی ولت بود که تغییر معنی داری نداشت (P value=0/083). این مقادیر در گروه تحت درمان با سوستاک به ترتیب 0/50 و 0/57 میلی ولت بود که باز هم تغییر معنی داری را نشان نمی داد (P value=0/317). میزان تغییرات ایجاد شده توسط دو دارو مورد مقایسه قرار گرفته و مشخص شد که تفاوت آماری معناداری بین دو دارو در این مورد نیز وجود ندارد (P value=0/605).

شاخص MPI در گروه تحت درمان با دروکانتین از 0/72 قبل از درمان به 0/63 پس از درمان افزایش یافت اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود (P value=0/654). در گروه تحت درمان با سوستاک نیز این میزان قبل و بعد از درمان بدون تغییر بود (0/60). مقایسه میزان تغییر ایجاد شده توسط دو دارو نشان داد که اثربخشی آنها بر این شاخص تفاوت معنی داری ندارد (P value=0/717).

3-3- عوارض جانبی ناشی از داروها

3-3-1- عوارض جانبی بالینی

در گروه تحت درمان با دروکانتین و سوستاک به ترتیب 17 و 9 نفر دچار سر درد، 9 و 6 نفر دچار سرگیجه با وزوز گوش، و 4 و 1 نفر نیز دچار علائم گوارش (دل درد و دل پیچه) شدند. پیش از درمان، متوسط فشار خون سیستولیک بیماران تحت درمان با دروکانتین برابر با 133 mmHg و متوسط فشار خون دیاستولیک آنها 97 mmHg بود که پس از درمان به 129 و 100 میلی متر جیوه تغییر یافت. همچنین پیش از درمان با سوستاک، متوسط فشار خون سیستولیک بیماران برابر با 134 mmHg و متوسط فشار خون دیاستولیک آنها 97 mmHg بود که پس از درمان به 133 و 98 میلی متر جیوه تغییر یافت. میزان این تغییرات چشمگیر نبود. به علاوه، 3 بیمار در گروه تحت درمان با دروکانتین، افت فشار خون وضعیتی را گزارش کردند. در مجموع، هیچ یک از دو دارو باعث بروز عوارض جانبی بالینی مآزور نشده بودند.

3-3-2- فاکتورهای شمارش خون بیماران

تاثیر داروها بر فاکتورهای شمارش کامل خون بیماران (CBC) در جدول شماره 3 آورده شده است. در مقایسه فاکتورهای شمارش خونی، تفاوت معناداری قبل و بعد از درمان در بین دو گروه مشاهده نشد، مگر در مورد هموگلوبین، هماتوکریت و MCH که هرچند از نظر آماری معنادار بود اما از نظر بالینی اهمیت نداشت. برای مثال هموگلوبین بیماران دریافت کننده دروکانتین قبل و بعد از درمان به ترتیب 13/66 و 13/75، و هموگلوبین بیماران دریافت کننده سوستاک قبل و بعد از درمان به ترتیب 14/32 و 13/98 بود. این میزان تفاوت بین دو گروه هرچند از نظر آماری معنادار بود اما عملاً و از نظر بالینی از اهمیت چندانی برخوردار نیست.

جدول شماره 3. میزان فاکتورهای آزمایشگاهی بیماران دو گروه مطالعه قبل و بعد از درمان

P value**	P value*	تفاوت	بعد از درمان		قبل از درمان		گروه	متغیر
			انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
0/906	0/718	0/016	0/55	4/75	0/52	4/73	دروکانتین	RBC
	0/917	0/01	0/68	4/91	0/55	4/90	سوستاک	
0/035	0/496	0/09	1/33	13/75	1/64	13/66	دروکانتین	HB
	0/019	-0/34	1/92	13/98	1/95	14/32	سوستاک	
0/045	0/825	0/072	3/87	40/83	4/42	40/76	دروکانتین	HCT
	0/014	-0/98	5/39	41/39	5/56	42/37	سوستاک	
0/145	0/440	-3/56	60/71	215/78	54/65	219/34	دروکانتین	PLT
	0/276	9/29	53/13	206/48	37/71	197/18	سوستاک	
0/702	0/627	0/18	10/69	8/12	8/63	7/94	دروکانتین	WBC
	0/935	-0/02	1/25	6/69	1/39	6/71	سوستاک	
0/226	0/067	-1/21	5/40	85/51	5/39	86/72	دروکانتین	MCV
	0/002	-2/38	5/56	84/26	5/19	86/64	سوستاک	
0/032	0/772	0/05	1/91	29/21	1/88	29/16	دروکانتین	MCH
	0/008	-0/54	1/85	28/73	1/81	29/27	سوستاک	
0/762	0/426	0/17	1/21	33/82	1/26	33/65	دروکانتین	MCHC
	0/790	0/07	1/25	33/81	1/17	33/74	سوستاک	
0/551	0/880	0/13	12/95	19/36	12/79	19/23	دروکانتین	RDW
	0/148	-0/58	1/23	12/84	1/65	13/42	سوستاک	

* P value بر اساس paired sample t test

** P value بر اساس independent sample t test

3-3-3- بیوشیمی خون بیماران

نتیجه آزمایشات بیوشیمیایی خون بیماران دو گروه قبل و بعد از درمان در جدول شماره 4 آورده شده است.

همان طور که در جدول شماره 4 مشاهده می شود، هیچ کدام از داروها به صورت معنادار باعث تغییر پارامترهای بیوشیمیایی خون بیماران از جمله قند خون، الکترولیت ها، لیپید پروفایل و تست های عملکرد کلیه و کبد نشده اند. مقایسه میزان تغییرات ایجاد شده توسط دو دارو نیز نشان داد که در مورد هیچیک از متغیرها

تفاوت معناداری وجود ندارد. بنابراین دو دارو از این نظر، عارضه جانبی خاصی را ایجاد نکردند و تفاوتی نداشتند.

جدول شماره 4. نتیجه آزمایشات بیوشیمیایی خون بیماران دو گروه مطالعه قبل و بعد از درمان

P value**	P value*	تفاوت	بعد از درمان		قبل از درمان		گروه	متغیر
			انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
0/352	0/222	-8/41	63/67	123/62	63/81	132/03	دروکانتین	FBS
	0/840	1/57	46/58	128/63	50/98	127/06	سوستاک	
0/113	0/736	0/15	2/82	141/10	2/79	140/95	دروکانتین	NA
	0/069	1/45	3/28	140/95	3/01	139/50	سوستاک	
0/851	0/315	0/07	0/43	4/19	0/40	4/12	دروکانتین	K
	0/593	0/05	0/45	4/32	0/41	4/27	سوستاک	
0/974	0/574	-0/36	7/22	18/21	7/99	18/57	دروکانتین	BUN
	0/623	-0/39	5/58	16/99	5/85	17/38	سوستاک	
0/160	0/274	-0/06	0/74	1/21	0/97	1/27	دروکانتین	CR
	0/148	0/04	0/99	1/33	1/0	1/29	سوستاک	
0/679	0/382	1/06	10/88	25/30	8/71	24/24	دروکانتین	SGOT
	0/822	0/28	5/81	23/85	5/63	23/57	سوستاک	
0/592	0/688	-0/54	14/93	27/60	15/26	28/14	دروکانتین	SGPT
	0/710	0/64	9/68	28/39	12/27	27/75	سوستاک	
0/579	0/283	-4/73	90/36	204/64	99/75	209/37	دروکانتین	ALKP
	0/182	-8/97	63/16	194/03	64/94	203	سوستاک	
0/579	0/283	-4/73	90/36	204/64	99/75	209/37	دروکانتین	ALKP
	0/182	-8/97	63/16	194/03	64/94	203	سوستاک	
0/861	0/718	-1/72	31/98	161/84	40/69	163/56	دروکانتین	CHOL
	0/706	-3/33	40/10	159/03	45/41	162/36	سوستاک	
0/223	0/466	2/02	27/10	86/71	25/90	84/69	دروکانتین	LDL
	0/309	-6/96	36/57	87/48	40/36	94/44	سوستاک	
0/602	0/712	0/45	11/18	43/60	11/71	43/15	دروکانتین	HDL
	0/383	1/53	10/62	42/86	10/56	41/33	سوستاک	
0/557	0/660	-1/33	30/74	36/89	34/01	38/22	دروکانتین	VLDL
	0/575	1/11	11/00	32/32	9/93	31/21	سوستاک	
0/693	0/642	-3/94	119/45	160/46	121/61	164/40	دروکانتین	TG
	0/890	1/45	65/26	150/89	50/19	149/44	سوستاک	

* P value بر اساس paired sample t test

** P value بر اساس independent sample t test

در مجموع اثربخشی دو دارو بر فاکتورهای الکتروکاردیوگرافیک، تست ورزش و اسکن قلبی و نیز ایجاد عوارض جانبی بالینی و آزمایشگاهی (تاثیر بر بیوشیمی خون و نیز فاکتورهای شمارش خون بیماران) تفاوت قابل ملاحظه ای نداشتند.

فصل

چهارم

بحث

4-1- بحث و نتیجه گیری

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور (Double-blind Randomized Clinical Trial) بود که بین سال های 1390 و 1391 در کلینیک قلب بیمارستان بقیه الله (عج) تهران بر روی بیمارانی که شرح حال، معاینه بالینی و نتایج آزمایشات پاراکلینیکی آنها نظیر تست ورزش، وجود ایسکمی عروق کرونر (آنژین پایدار قفسه صدری) را تایید کرده بود انجام شد. بیماران در صورتی که واجد شرایط شرکت در مطالعه می بودند، پس از توضیحات کافی در مورد طرح و در صورت موافقت بیمار با مشارکت در تحقیق، رضایت نامه کتبی از آنها اخذ شده و وارد مطالعه می شدند. به بیماران قرص نیتروکانتین یا سوستاک (نیتروگلیسیرین پیوسته رهش) 6/4 mg با دوز سه بار در روز به مدت دو ماه تجویز شد.

پاتوژنز اصلی دخیل در بروز علائم بیماری های ایسکمیک قلبی، تنگی عروق کرونر است که منجر به اختلال در خونرسانی به عضله قلب می شود. این تنگی خود می تواند به دنبال آترواسکلروز و تشکیل پلاک آترومی و اسپاسم عروق کرونر ایجاد شود، به همین دلیل یکی از ارکان اصلی درمان افراد مبتلا به بیماری های ایسکمیک قلب استفاده از داروهای گشاد کننده عروق است که در سر دسته این داروها نیترات ها قرار دادند. نیترات ها از مهم ترین داروهایی هستند که هم درمان حملات و هم پیشگیری از حملات آنژین قفسه صدری در بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلبی به کار می روند. این داروها سبب اتساع وریدهای سیستمیک شده و به این ترتیب با کاهش بازگشت وریدی به قلب، کشش دیواره میوکارد را کاهش می دهند و در نهایت باعث کاهش نیاز قلب به اکسیژن می شوند و از طرفی با اتساع عروق کرونر اپی کارد، بر جریان خون عروق کرونر می افزایند. نیتروگلیسیرین مهم ترین دارو بین نیترات های درمانی است و در شکل های مختلف و طول اثرهای مختلف از 10-20 دقیقه (نوع زیر زبانی) تا 8-10 ساعت (نوع ترانس درمال) در دسترس است. این دارو هم چنین به صورت آمپول های 1 و 5 میلی گرمی و قرص های آهسته رهش 2/6 و 6/4 میلی گرمی (دروکانتین) و نیز به صورت قرص های زیر زبانی 0/4 میلی گرمی در دسترس می باشد. از انواع پیوسته رهش نیتروگلیسیرین (قرص های نیتروگلیسیرین 2/6 و 6/4 میلی

گرمی) برای جلوگیری از بروز حملات آنژین استفاده می شود. در حال حاضر دو نوع نیتروگلیسیرین آهسته رهش در ایران وجود دارد: نوع خارجی با نام سوستاک و نوع داخلی با نام دروکانتین. هدف از این مطالعه، مقایسه آثار دو نوع نیتروگلیسیرین پیوسته رهش یعنی داروی دروکانتین ساخت ایران با داروی سوستاک خارجی بر روی فاکتورهای الکتروکاردیوگرافیک، تست ورزش و MPI و نیز مقایسه عوارض جانبی بالینی و آزمایشگاهی این دو دارو بود.

ما نتایج 63 بیمار تحت درمان با دروکانتین و 47 بیمار تحت درمان با سوستاک را با هم مقایسه کردیم. بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، طول مدت بیماری و بیماری های همراه تفاوت آماری معنی داری نداشتند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اثر دو دارو بر فاکتورهای قلبی اندازه گیری شده (میزان حداکثر ضربان قلب بیماران در تست ورزش، حداکثر میزان MET که بیماران می توانستند هنگام تست ورزش تحمل کنند، ST depression، invert T و شاخص MPI) تفاوت معنی داری ندارد و در مورد حداکثر میزان ST depression هنگام تست ورزش نیز هرچند اختلاف معنی دار بود اما با توجه به اینکه میزان تغییر ایجاد شده توسط هر یک از دو دارو از نظر آماری معنی دار نبود، این اختلاف از نظر بالینی چشمگیر نیست.

در مورد عوارض جانبی ایجاد شده، ما دو دسته عوارض را بررسی کردیم: عوارض بالینی و عوارض آزمایشگاهی. از نظر عوارض آزمایشگاهی، هیچیک از دو دارو تغییری در پارامترهای آزمایشگاهی بیماران ایجاد نکردند. در مورد عوارض جانبی نیز عوارضی مانند سر درد، سرگیجه، علائم گوارشی و افت فشار وضعیتی در مورد دو دارو گزارش شد. در مجموع هر دو دارو ایمن بوده و از این نظر نیز تفاوت چشمگیری بین آن دو وجود نداشت.

در مورد اثرات نیترات ها در بیماران قلبی تاکنون مطالعات زیادی انجام شده است. در مطالعه ای اثرات آنتی ایسکمیک قرص TNG زیر زبانی در بیمارانی که ایزوسور باید دی نیترات مصرف می کردند، یعنی افراد مبتلا به آنژین پایدار قفسه صدری سنجیده شد. پس از یک دوره درمان 7 روزه، میزان بهبود WTI (میزان قدم زنی تا شروع درد قلبی) در افرادی که پلاسبو مصرف می کرده اند 15/6 درصد و در افرادی که نیتروگلیسیرین مصرف کرده اند 36/5 درصد گزارش شد ($P < 0.01$). (6)

در یک کار آزمایشی بالینی دو سویه کور که بر روی 38 بیمار مرد مبتلا به آنژین پایدار قفسه صدری انجام شد، اثرات ضد آنژین ایزوسورباید دی نیترات با دوز کم مورد ارزیابی قرار گرفت. در مقایسه با پلاسبو، تمام بیماران 6 ساعت بعد از تجویز دوزهای مختلف ایزوسورباید دی نیترات بهبود قابل ملاحظه ای در WTI داشتند: با دوز 10 میلی گرم در روز 34/6 درصد بهبود در WTI ($P<0.01$)، با دوز 20 میلی گرم در روز 49/6 درصد بهبود در WTI ($P<0.0001$)، با دوز 40 میلی گرم در روز از قرص پیوسته رهش 42/9 درصد بهبود در WTI ($P<0.001$) و با دوز 40 میلی گرم در روز از قرص پیوسته رهش 52/5 درصد بهبود مشاهده شد ($P<0.0001$). همانطور که مشاهده می شود استفاده از قرص های پیوسته رهش با بهبود بیشتری در WTI همراه بوده است. (7)

در مطالعه دیگری که بین سال های 1994 تا 1999 بر روی هزینه های مربوط به قیمت 100000 نسخه حاوی داروهای ضد آنژین انجام گرفت، در طول 3/5 سال پس از آغاز مطالعه مشخص شد که تجویز نیتروگلیسرین پیوسته رهش (SR) و پیچ های ترانس درمان نیتروگلیسرین در مقایسه با قرص های معمولی آن حدود 14/9 میلیون دلار کاهش هزینه در پی داشته است، چون تعداد قرص های مصرفی در مورد فرآورده های پیوسته رهش کمتر بوده است. (8)

این مطالعه اولین مطالعه ای است که اثرات این دو دارو را با هم مقایسه کرده است و نیاز است که با انجام مطالعات بیشتر نتایج حاصل از این مطالعه تأیید شود.

4-2- پیشنهادها و محدودیت ها

پیشنهاد می شود مطالعات بر روی اثرات دروکانتین با حجم نمونه بالاتر ادامه یابد و علاوه بر آن، مطالعات post marketing نیز انجام گیرد.

با توجه به اینکه درمان نگهدارنده با نیترات ها در افراد مبتلا به بیماری های ایسکمیک قلبی نیاز به زمان طولانی دارد و گاهی بیماران باید به صورت مادام العمر از این دارو ها استفاده کنند، مسئله هزینه درمان باید مد

نظر قرار گیرد. با توجه به بعد اقتصادی مسئله و عدم وجود تفاوت معنادار در آثار قلبی دو داروی مورد مطالعه و ایمن بودن داروی دروکانتین، پیشنهاد می شود تا قرص های تولید شده در داخل کشور جایگزین نمونه های مشابه خارجی شود تا از خروج سالیانه میلیون ها دلار ارز از کشور جلوگیری گردد.

منابع

1. Dennis L Kasper,engine.Braaunwald, Anthouny Fauci and Step H auser Harrison's principle of interal medician,.edition , p:143-1443.
2. Kosmick MA, sadowwski Z. Anti-ischeamic response to snblinguel nitroglyceric claring ovol administavation of iso sorbide dinitive in patient with state angine, cardiovasc Drugs , 2004 joy , 18(1) :11-12.
3. Ko smic m, saddowski z. Evalution of antiauginal effeicary of long – term therapy with low dose iso sovhide dinitive in patient stable angina pectovide, Przegł lek , 2000 , 57(9) :455-8.
4. Grootendoust pr, Dolovich Lr, Obrien by, Hakbrook AM, levy AR. Impact of rebbrence basal pricing of nivates on the use costs at anti anginal drugs, CMAY, 2004Oct , 165(8):1011-9.
5. Prker jo. Nitrates and angina pectoris. Am j Cardiol 72:3c-6c,1993.
6. Bottcher M, Madsen MM, Randsbbeak F. effect of oral nitroglycerin and cold stress on myocardial perfusion in areas subtended by stenosed and coronary arteries. Am j Cadiol 89:1019-1024,2004.
7. Tadamure E, Mamede M, Kubo S, et al. The effect of nitroglysirine on myocardial blood flow in variouse segments characterized by rest redistribution Thallium SPECT. J Nucl MED:745-751,2003.
8. Applied therapeutics, the clinichal use of drugs, 2005, chapter 35-7.
9. Dipiro, Pharmacotherapy, Approach management of disease, 2004, chapter 12,
10. Drug information, handbook cardiology, 2005.
11. Text book of therapeutics, drugs and diseases management, 2002, chapter 10.
12. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. Differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. Circulation 1998;97:535–43.
13. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, et al. Long term additive prognostic value of Thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise

stress test in low to intermediate risk patients. Study in 1137 patients with 6 year follow up. *Circulation* 1999;100:1521–7.

14. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, et al. Exercise technetium-99m myocardial tomography for the risk stratification of men with medically treated unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;76:236–40.

15. Chiamvimonvat V, Goodman SG, Langer A, et al. Prognostic value of dipyridamole SPECT imaging in low risk patients after myocardial infarction. *J Nucl Cardiol* 2001;8:136–43.

16. Dakik HA, Kleiman NS, Farmer JA, et al. Intensive medical therapy versus coronary angioplasty in suppression of myocardial ischemia in survivors of acute myocardial infarction. A prospective, randomized pilot study. *Circulation* 1998;98:2017–23.

17. Bartels C, Bechtel JF, Hossmann V, et al. Cardiac risk stratification for high risk vascular surgery. *Circulation* 1997;95:2473–5.

18. Ainsworth, Barbara E.; Haskell, William L.; Herrmann, Stephen D.; Meckes, Nathanael; Bassett, David R.; Tudor-Locke, Catrine; Greer, Jennifer L.; Vezina, Jesse et al. 2011 Compendium of Physical Activities. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2011; 43 (8): 1575–81.

19. Ainsworth, Barbara E.; Haskell, William L.; Leon, Arthur S.; Jacobs, David R.; Montoye, Henry J.; Sallis, James F.; Paffenbarger, Ralph S. Compendium of Physical Activities: Classification of energy costs of human physical activities. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1993; 25 (1): 71–80.

20. Ainsworth, Barbara E.; Haskell, William L.; Whitt, Melicia C.; Irwin, Melinda L.; Swartz, Ann M.; Strath, Scott J.; O'Brien, William L.; Bassett, David R. et al. Compendium of Physical Activities: An update of activity codes and MET intensities. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2000; 32 (9 Suppl): S498–504.

21. Byrne, Nuala M.; Hills, Andrew P.; Hunter, Gary R.; Weinsier, Roland L.; Schutz, Yves. Metabolic equivalent: One size does not fit all. *Journal of Applied Physiology* 2005; 99 (3): 1112–9.
22. Royall, Penelope Slade; Troiano, Richard P.; Johnson, Melissa A.; Kohl, Harold W.; Fulton, Janet E. Appendix 1. Translating Scientific Evidence About Total Amount and Intensity of Physical Activity Into Guidelines. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. United States Department of Health and Human Services 2008; pp. 54–7.
<http://www.health.gov/PAGuidelines/guidelines/appendix1.aspx>.
23. Manore, Melinda; Thompson, Janice. *Sport Nutrition for Health and Performance*. Human Kinetics 2000. ISBN 978-0-87322-939-5.
24. R. D. Howland and M. J. Mycek, *Pharmacology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 3rd edition, 2006.
25. M. Furuya and K.-I. Yoshida. Comparison of effects of verapamil and those of nicardipine on myocardial ischemia and reperfusion injury a study in an in situ rabbit model. *Japanese Journal of Anesthesiology*, vol. 48, no. 10, pp. 1074–1082, 1999.
26. F. N. Salloum, Y. Takenoshita, R. A. Ockaili et al. Sildenafil and vardenafil but not nitroglycerin limit myocardial infarction through opening of mitochondrial KATP channels when administered at reperfusion following ischemia in rabbits. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 42, no. 2, pp. 453–458, 2007.
27. S. P. Jones and R. Bolli. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 40, no. 1, pp. 16–23, 2006.
28. T. Gori, G. Di Stolfo, S. Dragoni et al. The mechanism of nitrate-induced preconditioning. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 39, no. 1–4, pp. 191–196, 2008.
29. M. Furuya, K. Yoshida, and A. Ohsawa. Comparative effects of induced hypotension with nicardipine and nitroglycerin on myocardial ischemia and reperfusion injury. *Circulation Control*, vol. 20, no. 3, pp. 281–287, 1999.

30. Graboys TB, Lown B. Cardiology patient page. Nitroglycerin: the “mini” wonder drug. *Circulation*. 2003;108(11):e78–9.
31. Kolenda KD. Glycerol trinitrate and coronary heart disease. Value of prophylactic administration within the scope of exercise therapy. *Fortschr Med*. 1998;116(20–1):41–2.
32. Kimchi A, Lee G, Amsterdam E, Fujii K, Krieg P, Mason DT. Increased exercise tolerance after nitroglycerin oral spray: a new and effective therapeutic modality in angina pectoris. *Circulation*. 1983;67(1):124–7.
33. Parker JO, Vankoughnett KA, Farrell B. Nitroglycerin lingual spray: clinical efficacy and dose-response relation. *Am J Cardiol*. 1986;57(1):1–5.
34. Thadani U, Parker JO. Influence of glyceryl trinitrate during supine and upright exercise in patients with angina pectoris. *Br Heart J*. 1978; 40(11):1229–36.
35. Wittig T, Beuscher N. Increased physical performance following administration of glycerol trinitrate in spray form. *Fortschritte der Medizin*. 1999;117:109–13.
36. Skolidis EI, Vardas PE. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2606, author reply 2606–7.

پیوست

Abstract

Background. One of the most important drugs in treatment of ischemic heart disease is vasodilator drugs including nitrates. Nitroglycerine is the most important drug among therapeutic nitrates which is available in different forms such as slow-releasing pills. Currently there are two types of slow-releasing nitroglycerine pill in Iran: Iran-made Derocantine and non-Iran-made Sustac. The aim of this study was to compare effects of derocantine and sustac on electrocardiographic, exercise test, myocardial perfusion factors as well as their clinical and laboratory side effects.

Methods. This double-blind randomized clinical trial was conducted during the years 2011 and 2012 in Baghiyatallah cardiology clinic in Tehran on patients diagnosed with ischemic heart disease (stable angina pectoris) based on their history, physical examination and paraclinical tests including exercise test. Firstly we took patients' medical history and entered their demographic characteristics into a questionnaire. Then patient underwent blood sampling, ECG, exercise test (to determine maximum endurable MET) as well as myocardial perfusion imaging (MPI). Patient administered 6.4 mg of derocantine or sustac three times a day for two months. After the treatment period, exercise test, ECG and MPI factors were compared between two groups. Development of side effects during treatment with both drugs was recorded using a questionnaire and paraclinical tests.

Results: 140 patients (70 patients in each group) were enrolled in the study. 7 patients under treatment with derocantine and 23 patients under treatment with sustac discontinued the study. 110 patients finished the study and their data was analyzed. Mean age of the patients was 58.88 years and mean duration of disease was 5.87 years. 57.3% were male. There were no significant differences regarding the age, sex, duration of disease and concomitant diseases of patients in two groups. Results of this study showed that effects of these drugs on cardiac parameters are similar. Maximum amount of ST

depression during exercise test before and after treatment with both drugs was not significantly different. Although the amount of decrease in maximum ST depression after treatment with those drugs was statistically significant, but while the effect of each drug was not statistically significant, the difference was not clinically significant. Maximum heart rate and maximum endurable MET during exercise test were not significantly different before and after treatment with each drug. Comparison of effects of the drugs on those variables showed no significant difference between the drugs (P values= 0.419 and 0.828). ECG parameters comprising invert T and MPI index were not significantly different before and after treatment with each drug. The amounts of changes after administration of the drugs were not significantly different either (P values=0.605 and 0.717). Regarding laboratory side effects, none of the drugs caused major side effects. Regarding clinical side effects, symptoms including headache, vertigo, GI upset and orthostatic hypotension were reported. Administration of both drugs was safe and there were no significant differences regarding development of side effects of the drugs.

Discussion. Efficacy and side effects of the drugs were similar and there no statistically significant differences. Iran-made derocantine could replace non-Iranian sustac to prevent spending foreign currencies.

Keywords: Derocantine, Sustac, ischemic heart diseases.