پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال چهاردهم، شماره ۲، پی در پی ۶۸، صفحات ۱۰۹ تا ۱۱۵
خرداد و تیر ۱۳۸۸

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۲/۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۴/۲۷

مقایسه تأثیر کپسول‌های ژلاتینی نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت‌های داروسازی زهراوی و G. Pohl-Boskamp بر شاخص‌های همودینامیک بیماران تحت آنژیوگرافی کرونر

دکتر حبیب‌اله سعادت[1*]، دکتر فلورا فلاح[2]، دکتر محمدرضا معتمدی[3]، دکتر محمدحسن نمازی[1]، دکتر مرتضی صافی[1]، دکتر حسین وکیلی[1]، مهندس ناصر ولایی[4]، دکتر علیرضا ابدی[5]

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. دستیار بیماری‌های قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. استاد، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴. مربی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵. دانشیار، گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: در حال حاضر بیماری ایسکمیک قلبی، علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. شایعترین علامت در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (CAD)، آنژین قفسه سینه است. هدف این مطالعه پاسخ به این سؤال علمی و کاربردی است که آیا داروی نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت زهراوی نسبت به داروی نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت آلمانی G. Pohl-Boskamp بر شاخص‌های همودینامیک بیماران در Cath Lab، اثرات مشابهی دارد یا خیر.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، فشار سیستولیک و فشار پایان دیاستولیک بطن چپ، فشار سیستولیک آئورت، فشار دیاستولیک آئورت و فشار متوسط آئورت قبل از مصرف دو کپسول ژلاتینی زیرزبانی ۰/۴ میلی‌گرمی ساخت شرکت زهراوی (ایران) و یک کپسول ژلاتینی زیرزبانی ۰/۸ میلی‌گرمی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp (آلمان) و ۵ دقیقه پس از مصرف، به ترتیب در ۳۰ و ۳۱ بیمار، اندازه‌گیری و ثبت گردید.

یافته‌ها: میزان شاخص‌های اولیه همودینامیک بیماران بر حسب گروه درمانی، در دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌دار نداشت ($p>0/05$). هر دو دارو، موجب کاهش در کلیه شاخص‌های همودینامیک شدند و این کاهش در تمام شاخص‌ها معنی‌دار بود ($p<0/001$). تفاوت کاهش شاخص‌های همودینامیک در دو گروه، از لحاظ آماری قابل توجه نبود ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد داروی نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت زهراوی می‌تواند مشابه داروی نیتروگلیسرین ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp، در کاهش شاخص‌های همودینامیک بیماران تحت آنژیوگرافی کرونر مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: بیماری ایسکمیک قلب؛ آنژین قفسه سینه؛ نیتروگلیسیرین زیرزبانی؛ تجویز زیرزبانی؛ شرکت زهراوی، ایران؛ شرکت G. Pohl-Boskamp، آلمان

مقدمه

در حال حاضر بیماری ایسکمیک قلب، علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. سازمان بهداشت جهانی پیش‌بینی می‌کند مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر (CAD) که در سال ۲۰۰۲ به ۷/۱ میلیون نفر رسیده بود، در سال ۲۰۲۰ به ۱۱/۱ میلیون نفر برسد. بر اساس مطالعه قلب فرامینگهام در آمریکا، ریسک پیدایش بیماری علامتدار عروق کرونر در طول عمر پس از ۴۰ سالگی در مردان، ۴۹٪ و در زنان، ۳۲٪ است. شایعترین علامت در CAD، آنژین قفسه سینه است (۱). اولین بار، پزشک انگلیسی William Murell در سال ۱۸۷۹ نیتروگلیسیرین را برای درمان آنژین قفسه سینه تجویز نمود (۴-۲). در حال حاضر، در صورت تشخیص CAD، ازکپسول ژلاتینی نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت کارخانه‌های مختلف استفاده می‌شود. اگر بیماران از مصرف این دارو محروم باشند،

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حبیب‌اله سعادت؛ تهران، سعادت‌آباد، بیمارستان شهید مدرس، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفکس: ۲۲۰۸۳۱۰۶-۰۲۱؛ آدرس پست الکترونیک:
hsaadat2001@yahoo.com

تداوم درد قفسه سینه می‌تواند به کاهش توانایی بیمار و همچنین آسیب دایمی به میوکارد، انفارکتوس حاد قلبی، آریتمی‌های خطرناک و حتی مرگ بیماران منجر شود (۵).

در حال حاضر، تنها شرکت دارویی تولیدکننده کپسول ژلاتینی نیتروگلیسیرین زیرزبانی در ایران، شرکت داروسازی زهراوی است که اظهار می‌دارد اثرات محصول این شرکت، مشابه نوع خارجی آن است. با توجه به اینکه هیچ مطالعه بالینی در این زمینه منتشر نشده بود، بر آن شدیم که مطالعه‌ای را برای بررسی و مقایسه اثرات همودینامیک نوع ایرانی نیتروگلیسیرین زیرزبانی با نوع خارجی استاندارد اروپایی انجام دهیم. این تحقیق در Cath Lab بر روی بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مدرس برای آنژیوگرافی کرونر، در سال‌های ۱۳۸۶ الی ۱۳۸۷ انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور به شکل مراجعه مستمر (sequential matched randomized double blind trial) انجام شد. بیمارانی که با تشخیص آنژین پایدار قفسه سینه، اندیکاسیون آنژیوگرافی کرونر داشتند و موافقت کتبی خود را برای همکاری در طرح اعلام نمودند، وارد مطالعه شدند. تمام بیماران حداقل ۶ ساعت قبل از آنژیوگرافی ناشتا بودند و حداقل ۶ ساعت قبل از مطالعه، ترکیبات تزریقی، خوراکی یا پوستی حاوی نیترات مصرف نکرده بودند. به منظور پیشگیری از تداخل دارویی، بیمارانی که ۶ ساعت قبل از مطالعه، ترکیبات حاوی نیترات مصرف کرده بودند و بیماران با تشخیص سندرم‌های حاد کرونری (ACS)، ازمطالعه خارج شدند. همچنین برای اندازه‌گیری دقیق شاخص‌های همودینامیک، بیماران با ریتم فیبریلاسیون دهلیزی (AF) از مطالعه حذف شدند. حجم نمونه با توجه به مطالعات مشابه که تأثیر نیتروگلسیرین زیرزبانی را در ۳۷ بیمار (۷)، ۲۰ بیمار (۱)، ۸ بیمار (۸) و ۲۵ بیمار (۹) بررسی کرده بودند، به صورت ۳۱ نفر در گروه نیتروگلسیرین زیرزبانی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp (آلمان) و ۳۰ نفر در گروه نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت زهراوی (ایران) و جمعاً ۶۱ نفر برآورد شد.

اندیکاسیون آنژیوگرافی، مطابق روش استاندارد بود (۶). خصوصیات بیماران و نتایج تست‌های پاراکلینیک بر حسب نوع کپسول ژلاتینی زیرزبانی، در جداول ۱ و ۲ ذکر شده‌اند. بیماران به صورت تصادفی و به شکل مراجعه مستمر به ترتیب یک کپسول ژلاتینی زیرزبانی ۰/۸ میلی‌گرمی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp در گروه A و دو کپسول ژلاتینی زیرزبانی ۰/۴ میلی‌گرمی زهراوی در گروه B دریافت کردند. داروهای هر دو گروه، به وسیله پرستار داخل اتاق آنژیوگرافی، زیر زبان بیماران قرار می‌گرفت. داروهای نیتروگلیسیرین زیرزبانی در ظرف‌های یکسان تحت عنوان A و B قرار گرفته بود و هیچکدام از افراد مسئول آنژیوگرافی (شامل اپراتور اول و دوم آنژیوگرافی، پرستار داخل اتاق و تکنیسین بیرون اتاق آنژیوگرافی) و بیماران، از نوع داروی تجویزشده اطلاع نداشتند.

جدول ۱- خصوصیات بیماران بر حسب نوع کپسول ژلاتینی زیرزبانی

خصوصیات / کپسول	سن*	جنس (درصد)		ابتلا به دیابت (درصد)		افزایش فشارخون (درصد)		افزایش چربی خون (درصد)		سابقه مصرف سیگار (درصد)		اعتیاد به مواد مخدر (درصد)		سابقه مصرف نیترات (درصد)	
		مرد	زن	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد
G. Pohl-Boskamp (تعداد=۳۱)	۵۶/۵±۱۰/۲	۲۲ (۷۱)	۹ (۲۹)	۲۴ (۷۷/۴)	۷ (۲۲/۶)	۲۰ (۶۴/۵)	۱۱ (۳۵/۵)	۱۹ (۶۱/۳)	۱۲ (۳۸/۷)	۲۰ (۶۴/۵)	۱۱ (۳۵/۵)	۲۸ (۹۰/۳)	۳ (۹/۷)	۲ (۶/۵)	۲۹ (۹۳/۵)
زهراوی (تعداد=۳۰)	۵۴/۷±۱۳/۲	۱۹ (۶۳/۳)	۱۱ (۳۶/۷)	۲۸ (۹۳/۳)	۲ (۶/۷)	۱۸ (۶۰)	۱۲ (۴۰)	۱۴ (۴۶/۷)	۱۶ (۵۳/۳)	۲ (۰/۶۶/۷)	۱۰ (۳۳/۳)	۲۸ (۹۳/۳)	۲ (۶/۷)	۰	۳۰ (۱۰۰)

*میانگین±انحراف معیار

جدول۲- نتایج تست‌های پاراکلینیک بیماران بر حسب نوع کپسول ژلاتینی زیرزبانی

تست / کپسول	الکتروکاردیوگرافی (درصد)		اکوکاردیوگرافی (درصد)		تست ورزش (درصد)		اسکن قلب (درصد)	
	نرمال	غیر نرمال	نرمال	غیر نرمال	ندارد	نرمال	غیر نرمال	ندارد
G. Pohl-Boskamp (تعداد=۳۱)	۸(۲۵/۸)	۲۳(۷۴/۲)	۱۰(۳۲/۳)	۱۲(۳۸/۷)	۹(۲۹)	۲(۶/۵)	۵(۱۶/۱)	۲۴(۷۷/۴)	۱(۳/۲)	۸(۲۵/۸)	۲۲(۷۱)
زهراوی (تعداد=۳۰)	۱۵(۵۰)	۱۵(۵۰)	۷(۲۳/۳)	۱۳(۴۳/۳)	۱۰(۳۳/۳)	۲(۶/۷)	۶(۲۰)	۲۲(۷۳/۳)	۱(۳/۳)	۱۲(۴۰)	۱۷(۵۶/۷)

جدول ۳- نتایج آنژیوگرافی بیماران بر حسب نوع کپسول زیرزبانی

کپسول / خصوصیات	آنژیوگرافی کرونر و تعداد رگ بیمار (درصد)			درگیری LM (تنه اصلی کرونر چپ)(درصد)		میزان EF*
	نرمال	یک رگ	دو رگ	سه رگ	نداشته	داشته	
G. Pohl-Boskamp (تعداد=۳۱)	۵(۱۶/۱)	۹(۲۹)	۶(۱۹/۴)	۱۱(۳۵/۵)	۲۹(۹۳/۵)	۲(۶/۵)	۵۱/۲±۱۳/۹
زهراوی (تعداد=۳۰)	۱۱(۳۶/۷)	۳(۱۰)	۵(۱۶/۷)	۱۱(۳۶/۷)	۲۸(۹۳/۳)	۲(۶/۷)	۴۹/۷±۱۳

*میانگین±انحراف معیار

کاتتریزاسیون قلب به روش Seldinger از طریق شریان فمورال انجام شد (۶). به منظور پیشگیری از عوارض ترومبوآمبولیک در بیماران با فشارخون کمتر از ۱۹۰/۱۰۰ میلی‌متر جیوه، قبل از اندازه‌گیری پارامترهای همودینامیک، ۳۰۰۰ واحد هپارین بصورت وریدی تزریق گردید. قبل از تزریق ماده حاجب، کاتتر pigtail در بطن چپ قرار گرفت و فشار سیستولیک و پایان دیاستولیک بطن چپ اندازه‌گیری شد. فشار سیستولیک، دیاستولیک و فشار متوسط آئورت با عقب‌کشیدن کاتتر به داخل آئورت، اندازه‌گیری و توسط تکنیسین بیرون از اتاق آنژیوگرافی در فرم اطلاعاتی بیماران ثبت شد. سپس، به صورت تصادفی و مراجعه مستمر، هر بیمار یک کپسول ژلاتینی زیرزبانی ۰/۸ میلی‌گرمی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp و یا دو کپسول ژلاتینی ۰/۴ میلی‌گرمی ساخت شرکت زهراوی دریافت کرد. هر یک دقیقه، کاتتر به وسیله نرمال سالین شستشو شد. با توجه به نمونه مطالعات انجام‌شده (۲و۶و۷) برای بررسی اثر داروی زیرزبانی، شاخص‌های همودینامیک ۵ دقیقه پس از مصرف کپسول ژلاتینی اندازه‌گیری شدند. پس از آن، تزریق بطن چپ و آنژیوگرافی کرونر انجام شد که نتایج آن در جدول ۳ ارایه شده است. داده‌های جداول ۶ و ۷، استخراج و طبقه‌بندی شده و ابتدا با آزمون‌های t و مجذور کای قضاوت شدند که آیا گروه‌ها با هم مشابه هستند یا خیر. با تحلیل اندازه‌های تکراری (repeated measurement analysis)، تغییرات ایجادشده در شاخص‌های همودینامیک بیماران در هر دو گروه و بین دو گروه ارزیابی شدند. در محاسبات آماری، مقدار p کمتر از ۰/۰۵، معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۶۱ بیمار انجام گرفت. تعداد ۳۱ نفر در گروه دریافت‌کننده نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp (گروه شاهد) و تعداد ۳۰ نفر در گروه نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت زهراوی (گروه مورد) قرار گرفتند. تخصیص افراد به دو گروه، به صورت تصادفی و مراجعه مستمر بود. میانگین سن بیماران گروه شاهد، ۵۶/۵±۱۰/۳ سال و گروه مورد، ۵۴/۷±۱۳/۲ سال بود. در گروه دریافت‌کننده کپسول ژلاتینی ساخت شرکت زهراوی، ۶۳/۳٪ مرد و ۳۶/۷٪ زن بودند. در گروه دریافت‌کننده کپسول ژلاتینی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp، ۷۱٪ مرد و ۲۹٪ زن بودند. آزمون مربوطه نشان داد که دو گروه مشابه بودند. از نظر ابتلا به دیابت، هیپرتانسیون، دیس‌لیپیدمی، مصرف سیگار، اعتیاد، مصرف قرص‌های حاوی نیترات، وضعیت غیر نرمال در گزارش الکتروکاردیوگرافی، وضعیت غیر نرمال در گزارش تست ورزش، اسکن قلب و اکوکاردیوگرافی، و وضعیت عروقی کرونر در آنژیوگرافی دو گروه مشابه بودند و اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میزان کسر جهشی (EF) بیماران در گروه دریافت‌کننده داروی خارجی، ۵۱/۲±۱۴ درصد و در گروه دریافت‌کننده داروی ایرانی، ۴۹/۷±۱۳ درصد و اختلاف، معنی‌دار نبود. میزان شاخص‌های همودینامیک اولیه بیماران بر حسب گروه‌های درمانی در جدول ۴ ارایه شده است و نشان می‌دهد که شاخص‌های پنج‌گانه اولیه در دو گروه، به لحاظ آماری تفاوت قابل توجه نداشت.

میزان شاخص‌های همودینامیک پنج‌گانه بیماران، پس از گذشتن ۵ دقیقه از مصرف کپسول ژلاتینی نیتروگلیسیرین زیرزبانی، در جدول ۵ ارایه شده و نشان می‌دهد که میزان همه شاخص‌های مورد بررسی در دو گروه، مشابه بود و آزمون t نشان داد که اختلاف آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. تفاوت در شاخص‌ها قبل و بعد از دارو، در نمودارهای شماره ۱ تا ۳ ارایه شده است.

میزان تغییرات شاخص‌های همودینامیک بیماران بر حسب گروه‌های درمانی، در جدول ۶ ثبت گردید. تحلیل اندازه‌های تکراری نشان می‌دهد که تمام شاخص‌های همودینامیک در هر دو گروه، کاهش داشته است (p<۰/۰۰۱)؛ ولی تفاوت کاهش در شاخص‌ها در دو گروه، به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. کاهش در فشار دیاستولیک آئورت در دو گروه از نظر آماری قابل توجه نبود.

در جدول ۷، تغییرات شاخص‌های مورد بررسی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر مشخص شده است. آزمون اختلاف میانگین در دو گروه نشان داد در کلیه متغیرها، تغییرات ایجادشده ناشی از مصرف دو دارو، اختلاف معنی‌داری نداشتند.

توزیع بیماران بر حسب تغییرات (کاهش، بدون تغییر، افزایش) شاخص‌های همودینامیک بر حسب نوع کپسول ژلاتینی زیرزبانی در جدول ۸ و نمودار ۴ ارایه شده و نشان می‌دهد اولاً، در کلیه شاخص‌های همودینامیک هم داروی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp و هم داروی ساخت شرکت زهراوی، موجب کاهش در کلیه شاخص‌ها شده‌اند. این میزان کاهش از حداقل ۲۵/۸٪ تا حداکثر ۵۸/۱٪ بود و تحلیل اندازه‌های تکراری نشان داد که این کاهش در تمام شاخص‌های پنج‌گانه همودینامیک و برای هر دو گروه، معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱). ثانیاً میزان کاهش در شاخص‌های پنج‌گانه همودینامیک در دو گروه دارویی از لحاظ آماری تفاوت آماری قابل توجهی نداشت. در این مطالعه در هر دو گروه آزمایشی، حدود نیمی از بیماران کاهش در شاخص‌های فشار سیستولیک و فشار پایان دیاستولیک بطن چپ را نشان می‌دهند. هیچکدام از بیماران در دو گروه دارویی، عوارض دارو (سردرد شدید، تهوع، برافروختگی، بی‌قراری، تاکیکاردی، افت شدید فشار خون) را نشان ندادند.

جدول ۴- میزان شاخص‌های* همودینامیک اولیه بیماران بر حسب نوع کپسول زیرزبانی

شاخص (mmHg) / کپسول	فشار سیستولیک بطن چپ	فشار پایان دیاستولیک بطن چپ	فشار سیستولیک آئورت	فشار دیاستولیک آئورت	فشار متوسط آئورت
G. Pohl-Boskamp (تعداد=۳۱)	۱۴۶/۴±۲۷/۲	۱۵/۳±۷/۹	۱۴۴/۵±۲۸/۷	۸۰/۳±۱۰/۴	۱۲۲/۶±۲۱/۶
زهراوی (تعداد=۳۰)	۱۳۸/۷±۲۰/۴	۱۳/۴±۵/۴	۱۳۴/۷±۲۱/۷	۷۴/۲±۹	۱۱۳/۸±۱۵/۴

*میانگین±انحراف معیار

جدول ۵- میزان شاخص‌های* همودینامیک بعد از مصرف دارو بر حسب نوع کپسول زیرزبانی

شاخص (mmHg) / کپسول	فشار سیستولیک بطن چپ	فشار پایان دیاستولیک بطن چپ	فشار سیستولیک آئورت	فشار دیاستولیک آئورت	فشار متوسط آئورت
G. Pohl-Boskamp (تعداد=۳۱)	۱۳۷/۶±۲۴/۸	۱۲/۲±۶/۵	۱۳۵/۶±۲۴/۲	۸۰/۴±۱۰/۴	۱۱۷/۲±۱۸/۶
زهراوی (تعداد=۳۰)	۱۳۲/۳±۱۸/۷	۱۲±۵/۲	۱۲۸/۱±۱۷	۷۴/۱±۷/۷	۱۰۹/۸±۱۱/۹

*میانگین±انحراف معیار

جدول ۶- میزان تغییرات شاخص‌های* همودینامیک بر حسب نوع کپسول زیرزبانی

شاخص (mmHg) / کپسول	فشار سیستولیک بطن چپ	فشار پایان دیاستولیک بطن چپ	فشار سیستولیک آئورت	فشار دیاستولیک آئورت	فشار متوسط آئورت
G. Pohl-Boskamp (تعداد=۳۱)	-۸/۸±۱۷/۱	-۳/۱±۴/۶	-۸/۹±۱۷/۱	۰/۱±۶/۴	-۵/۴±۱۲/۳
زهراوی (تعداد=۳۰)	-۶/۴±۱۱/۲	-۱/۳±۳/۸	-۶/۴±۱۲/۲	-۰/۰۷±۸/۱	-۴/۰۳±۸/۶

*میانگین±انحراف معیار

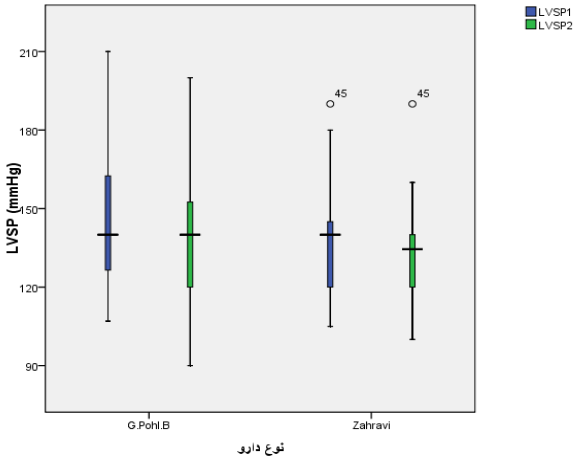
جدول ۷- میزان تغییرات شاخص‌های* همودینامیک بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر بر حسب نوع کپسول زیرزبانی

شاخص (mmHg) / کپسول	فشار سیستولیک بطن چپ	فشار پایان دیاستولیک بطن چپ	فشار سیستولیک آئورت	فشار دیاستولیک آئورت	فشار متوسط آئورت
G. Pohl-Boskamp (تعداد=۳۱)	-۹/۷۳±۱۸/۰۶	-۳/۱۳۴±۴/۹۷۷	-۸/۵±۱۷/۸۶	۰/۵±۶/۸۸	-۴/۹۲±۱۲/۸۲
زهراوی (تعداد=۳۰)	-۴±۱۰/۵۷	-۰/۸۱۵±۲/۸۹	-۷/۹۴±۱۴/۳۹	۰/۶۸±۹/۲۷	-۴/۶۸±۱۰/۴۶

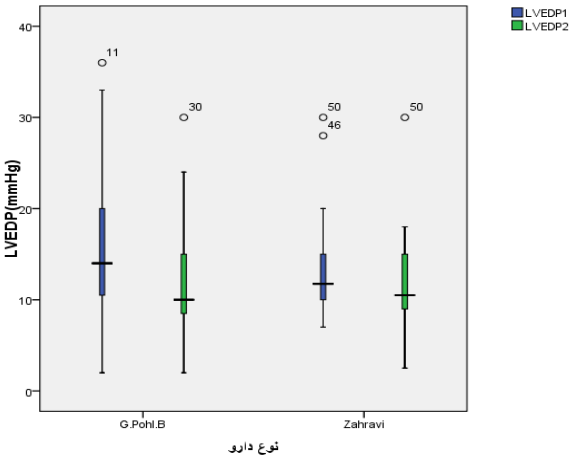
*میانگین±انحراف معیار

جدول ۸- توزیع بیماران تحت آنژیوگرافی کرونر بر اساس تغییرات شاخص‌های همودینامیک بر حسب نوع کپسول زیرزبانی

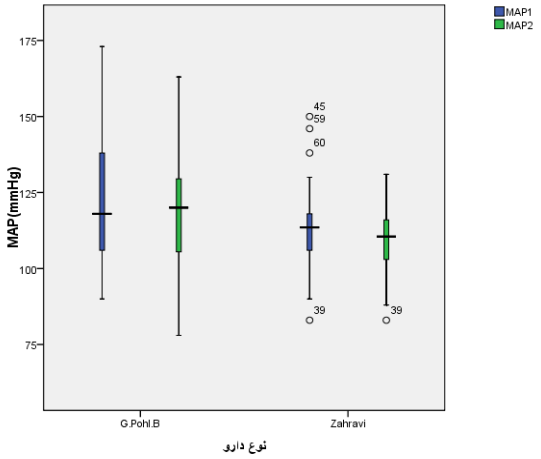
تأثیر / کپسول	فشار سیستولیک بطن چپ (درصد)			فشار پایان دیاستولیک بطن چپ (درصد)			فشار سیستولیک آئورت (درصد)			فشار دیاستولیک آئورت (درصد)			فشار متوسط آئورت (درصد)		
	کاهش	بدون تغییر	افزایش	کاهش	بدون تغییر	افزایش	کاهش	بدون تغییر	افزایش	کاهش	بدون تغییر	افزایش	کاهش	بدون تغییر	افزایش
G. Pohl-Boskamp (تعداد=۳۱)	۱۸ (۵۸/۱)	۷ (۲۲/۶)	۶ (۱۹/۳)	۱۸ (۵۸/۱)	۱۰ (۳۲/۳)	۳ (۹/۶)	۱۷ (۵۴/۸)	۸ (۲۵/۹)	۶ (۱۹/۳)	۸ (۲۵/۸)	۱۶ (۵۱/۶)	۷ (۲۲/۶)	۱۵ (۴۸/۴)	۱۰ (۳۲/۳)	۶ (۱۹/۳)
زهراوی (تعداد=۳۰)	۱۵ (۵۰)	۱۰ (۳۳/۴)	۵ (۱۶/۶)	۱۲ (۴۰)	۱۵ (۵۰)	۳ (۱۰)	۱۴ (۴۶/۷)	۱۴ (۴۶/۶)	۲ (۶/۷)	۸ (۲۶/۷)	۱۵ (۵۰)	۷ (۲۳/۳)	۱۵ (۵۰)	۱۰ (۳۳/۴)	۵ (۱۶/۶)



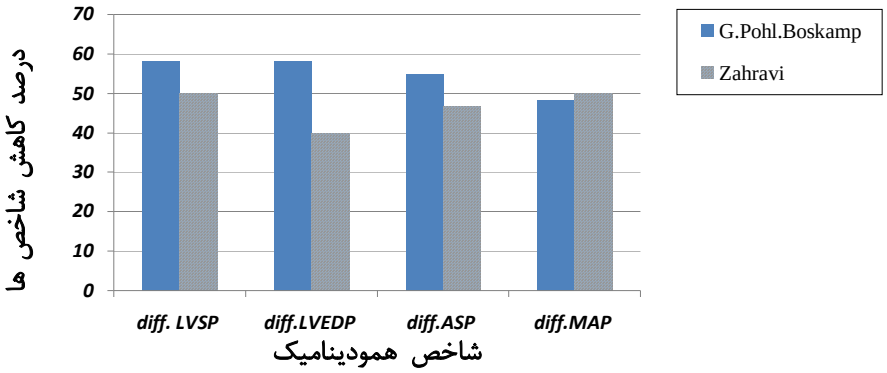
نمودار ۱- تغییرات در فشار سیستولیک بطن چپ (LVSP) قبل و بعد از مصرف کپسول زیرزبانی



نمودار ۲- تغییرات در فشار پایان دیاستولیک بطن چپ (LVEDP) قبل و بعد از مصرف کپسول زیرزبانی



نمودار ۳- تغییرات در فشار متوسط آئورت (MAP) قبل و بعد از مصرف کپسول زیرزبانی



نمودار ۴- توزیع بیماران بر حسب درصد کاهش شاخص‌های همودینامیک به تفکیک نوع کپسول زیرزبانی

LVSP=left ventricular systolic pressure; LVEDP=left ventricular end diastolic pressure;
ASP=aortic systolic pressure; MAP=mean aortic pressure

بحث

این مطالعه نشان داد داروی نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت زهراوی، مانند داروی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp، موجب کاهش شاخص‌های همودینامیک شده است. در بررسی پیشینه، تحقیقی که تأثیر این داروی منحصر به فرد ایرانی و داروی مشابه و مورد تأیید بین‌المللی را بررسی کرده باشد، وجود نداشت یا در دسترس نبود که مورد بحث قرار داده شود.

همانطور که مطالعات قبلی نشان داده است فرم زیرزبانی نیتروگلیسیرین، به سرعت در گردش خون ظاهر می‌شود و موجب بهبود حملات آنژین می‌گردد. شروع اثر آن، ۰/۵ الی ۳ دقیقه پس از مصرف دارو و اوج اثر آن، ۲ دقیقه پس از مصرف دارو است و تأثیر آن معمولاً برای مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه باقی می‌ماند (۲).

Willis و همکارانش، اثرات همودینامیک ایزوسوربایدد‌ی‌نیترات ۲۰ میلی‌گرمی را با نیتروگلسیرین زیرزبانی ۰/۴ میلی‌گرمی، در ۳۷ بیمار مبتلا به آنژین ناپایدار مقایسه کردند. ۴۸ ساعت پس از بستری‌شدن، بیماران را تحت آنژیوگرافی کرونری قرار دادند. سپس، با قراردادن کاتتر Swan-Ganz در شریان ریوی، فشار شریان ریوی، برون‌ده قلبی و تعداد ضربان قلب را قبل و بعد از مصرف ۰/۴ میلی‌گرم قرص زیرزبانی نیتروگلسیرین و ۲۰ میلی‌گرم قرص زیرزبانی ایزوسوربایدد‌ی‌نیترات و دارونما (پلاسبو) اندازه‌گیری نمودند. همزمان، فشار خون سیستمیک به وسیله cuff بازوبند اندازه‌گیری شد. به کمک اکوکاردیوگرافی، حجم پایان دیاستولیک بطن چپ اندازه‌گیری شد. بیماران مبتلا به نارسایی قلبی از این مطالعه خارج شده بودند. تغییرات تعداد ضربان قلبی در همه گروه‌ها کم بود. درگروه ایزو سوربایدد‌ی‌نیترات، افزایش ۴ ضربان، ۳۰ دقیقه پس از مصرف دارو ظاهر شد. فشار خون متوسط شریانی، ۵ دقیقه پس از مصرف نیتروگلیسیرین، حداکثر ۷ میلی‌متر جیوه کاهش یافت؛ در حالی که در مورد ایزوسوربایدد‌ی‌نیترات، این کاهش تدریجی بود و ۳۰ دقیقه بعد از مصرف دارو، حدود ۱۰ میلی‌متر جیوه کاهش نشان داد. فشار دیاستولیک شریان ریوی بلافاصله پس از مصرف نیتروگلیسیرین، کاهش یافت و ۵ و ۱۰ دقیقه بعد از مصرف دارو، حدود ۳ میلیمتر جیوه کاهش نشان داد. در حالی که در مورد ایزوسوربایدد‌ی‌نیترات، ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف دارو حدود ۲ تا ۳ میلیمتر جیوه کاهش داشت. ۵ دقیقه پس از مصرف نیتروگلسیرین، اندکس قلبی (CI) به میزان ۰/۴ $L/min/m^2$ کاهش یافت. سپس در مدت ۲۵ دقیقه، این میزان کاهش اصلاح شد و به حد اولیه بازگشت. حدود ۳ ساعت پس از مصرف ایزوسوربایدد‌ی‌نیترات، اندکس قلبی به میزان ۰/۲-۰/۴ $L/min/m^2$ کاهش یافت (۷).

در مطالعه ما، فشار سیستولیک و پایان دیاستولیک بطن چپ، فشار سیستولیک آئورت، دیاستولیک آئورت و فشار متوسط آئورت قبل و بعد از ۵ دقیقه از مصرف کپسول ژلاتینی ۰/۸ میلی‌گرمی نیتروگلسیرین زیرزبانی اندازه‌گیری شد که کاهش در فشار سیستولیک و فشار پایان دیاستولیک بطن چپ، فشار سیستولیک آئورت و فشار متوسط آئورت در هر دو گروه دارویی دریافت‌کننده داروی ساخت شرکت زهراوی و شرکت G. Pohl-Boskamp قابل توجه بود؛ اما کاهش در فشار دیاستولیک آئورت، اندک و غیر قابل توجه بود. در ضمن مطالعه ما بر روی بیماران با آنژین پایدار قفسه سینه که از ۶ ساعت قبل از مطالعه، نیترات نگرفته بودند انجام شد.

در مطالعه Mikulic و همکارانش در مقایسه اثرات همودینامیک قرص جویدنی ۱۰ میلی‌گرمی ایزوسوربایدد‌ی‌نیترات با قرص زیرزبانی ۰/۶ میلی‌گرمی نیتروگلسیرین در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب، ۸ بیمار با فشار wedge شریان ریوی بالاتر از ۱۴ میلی‌متر جیوه به صورت راندوم، قرص جویدنی ایزوسوربایدد‌ی‌نیترات و قرص زیرزبانی نیتروگلسیرین دریافت کردند. در این بیماران به مدت ۳ ساعت، تعداد ضربان قلب، فشار پرشدن بطن چپ و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک سیستمیک اندازه‌گیری شد. نتیجه نشان داد تعداد ضربان قلب با هر کدام از داروها تغییر قابل توجه ندارد، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک سیستمیک، به دنبال مصرف نیتروگلیسیرین کاهش قابل توجه نداشت که حداکثر آن ۵ دقیقه پس از مصرف دارو بود و اثر آن ۱۵ دقیقه باقی ماند. فشار wedge شریان ریوی که معادل فشار پرشدن بطن چپ در نظر گرفته شده بود، به دنبال مصرف نیتروگلیسیرین حداکثر ۵/۱ میلی‌متر جیوه کاهش داشت؛ ولی تأثیر آن بیش از ۲۰ دقیقه ادامه نداشت. فشار پرشدن بطن چپ ۵ دقیقه پس از مصرف ایزوسوربایدد جویدنی کاهش قابل ملاحظه داشت و ۱۵ دقیقه بعد، حداکثر کاهش یعنی ۸/۶ میلی‌متر جیوه را نشان داد. این کاهش، تا ۳ ساعت ادامه داشت (۸).

در مطالعه حاضر، اثرات دارو بر ضربان قلب به علت عدم دقت در الکتروکاردیوگرافی مربوط به فرم‌های ثبت فشار در Cath Lab ارزیابی نشد. از نکات مثبت مطالعه حاضر این است که بررسی بر روی طیف وسیعی از بیماران مشابه و به صورت دوسوکور انجام شده است. با توجه به هدف مطالعه که بررسی تأثیر فرمولاسیون دارو در بیماران بود، به منظور حذف فاکتورهای مداخله‌گر مانند تفاوت سرعت حل‌شدن ژلاتین داروها در زیرزبان بیمار و عدم توان بیمارانی که پروتز دندانی‌شان موقع آنژیوگرافی خارج شده بود، پرستار Cath Lab، برای هر دو گروه، کپسول ژلاتینی زیرزبانی را ابتدا با استفاده از سوزن، سوراخ کرده و سپس آن را زیر زبان بیماران قرار می‌داد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، مقایسه دو عدد کپسول ژلاتینی ساخت شرکت زهراوی با یک عدد کپسول ژلاتینی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp بود که به علت عدم دسترسی به کپسول‌های ژلاتینی ۰/۴ میلی‌گرمی مشابه خارجی انجام شد.

نتیجه‌گیری

داروی نیتروگلیسیرین زیرزبانی ساخت شرکت زهراوی می‌تواند مشابه داروی خارجی ساخت شرکت G. Pohl-Boskamp در کاهش شاخص‌های همودینامیک بیماران تحت آنژیوگرافی کرونر مؤثر باشد.

REFERENCES

1. Morrow DA, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease. In: Libby P, et al (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008; p.1353.
2. Charash B, Scheidt S. Nitroglycerin. In: Messerli FH (ed). Cardiovascular drug therapy. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. p.871-8.
3. Abrams J, Frishman WH, Bates SM, Weitz JI, Opie LH. Pharmacologic options for treatment of ischemic disease. In: Antman EM, et al (eds). Cardiovascular therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p.97-101.
4. Abrams J, Frishman WH: The organic nitrates and nitroprusside. In: Frisman WH, et al (eds): Cardiovascular Pharmcotherapeutics. 2nd ed. New York: Mc Graw Hill; 2003. p.58-9, 203-12.
5. Antman EM. St-elevation myocardial infarction: Management. In: Zipes DP, et al (eds). Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1193-4.
6. Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac catheterization. In: Libby P, et al. (eds): Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p.443.
7. Willis WH, Russell RO Jr, Mantle JA, Ratshin RA, Rackley CE. Hemodynamic effects of isosorbide dinitrate vs. nitroglycerin in patients with unstable angina. Chest 1976;69(1):15-22.
8. Mikulic E, Franciosa JA, Cohn JN. Comparative hemodynamic effects of chewable isosorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with congestive heart failure. Circulation 1975;52(3):477-82.
9. McAnulty JH, Hattenhauer MT, Rösch J, Kloster FE, Rahimtoola SH. Improvement in left ventricular wall motion following nitroglycerin. Circulation 1975;51:140.
10. Kattus AA, Alvaro AB, Coulson A. Effectiveness of isosorbide dinitrate and nitroglycerin in relieving angina pectoris during uninterrupted exercise. Chest 1975; 67:640.