

اثرات درمانی آلوپورینول بر عملکرد بطن چپ در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب

دکتر علیرضا رای*، دکتر سوزان خلق دوست**، دکتر هاشم کازرانی***، دکتر محمدرسول قدمی****

دریافت: ۸۸/۹/۱۹، پذیرش: ۸۹/۴/۱۵

چکیده:

مقدمه و هدف: نارسایی قلب، یک مشکل عمده و در حال گسترش در سلامت جامعه به ویژه در افراد سالمند می باشد که اغلب در نتیجه ایسکمی و بیماری های عروق کرونر روی می دهد. آلوپورینول می تواند از ایسکمی عضله قلب محافظت کند و استفاده از انرژي میوکارد در طی ایسکمی را بهبود بخشد. هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر آلوپورینول بر عملکرد بطن چپ در بیماران نارسایی قلب می باشد.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی ۸۲ بیمار به صورت تصادفی، علاوه بر درمان استاندارد، تحت تجویز آلوپورینول و یا پلاسبو قرار گرفتند و ارزیابی های اکوکاردیوگرافی پیش از درمان و ۶ ماه پس از درمان انجام گرفت.

نتایج: میزان تغییر در کسر تخلیه ای بطن چپ در مقایسه با پایه به طور چشمگیری در آلوپورینول بیشتر از بیماران گروه کنترل بود. همچنین مشخص گردید که در بیماران دریافت کننده آلوپورینول بهبود بیشتری در کلاس NYHA نسبت به گروه کنترل روی داده است.

نتیجه نهایی: در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، تجویز طولانی مدت آلوپورینول علاوه بر بهبود عملکرد بطن چپ، اثرات سودمندی بر کیفیت زندگی آنان دارد.

کلید واژه ها: آلوپورینول / عملکرد بطن چپ / نارسایی قلب

مقدمه:

که با مطالعاتی که با استفاده از عوامل اینوتروپ انجام شده است، به اثبات رسیده است که این عوامل موجب بدتر شدن اثربخشی، به سبب افزایش فعالیت بطن چپ به هزینه افزایش نامتناسب مصرف اکسیژن میوکارد می شوند (۳).

مکانیسم مسئول برای عدم جفت شدگی مکانواثرژتیک نامشخص است. با این وجود شواهد آزمایشگاهی پیشنهاد می نمایند که قطعات واکنشگر اکسیژن نقشی اساسی در این پدیده برعهده دارند. شاخص های رادیکال های آزاد اکسیژن در مایع پریکارد (۴) و گردش خون (۵) بیماران مبتلا به نارسایی قلب تجمع می یابند که نشان دهنده این مسئله می باشد که نارسایی قلب، حالتی از استرس اکسیداتیو می باشد (۶). با وجود آن که چندین منبع قوی رادیکال های آزاد اکسیژن وجود دارد، افزایش سطح اسید

نارسایی قلب، یک مشکل عمده و در حال گسترش در سلامت جامعه می باشد که نه تنها به سبب افزایش بار و یا آسیب قلب، بلکه به سبب مجموعه ای از فعل و انفعالات ژنتیکی، هورمونی-عصبی، التهابی و تغییرات بیوشیمیایی بر روی میوسیت های قلبی، بافت بینابینی قلب و یا هر دو آن ها روی می دهد (۱). نارسایی قلب با عدم تعادل میان عملکرد بطن چپ و مصرف انرژي میوکارد مشخص میگردد که پدیده ای است که بهترین تعریف آن عدم جفت شدگی مکانواثرژتیک است. علیرغم اختلال قابل ملاحظه عملکرد بطن چپ، مصرف اکسیژن میوکارد منقبض شده نسبتاً بدون تغییر می ماند که نتیجه آن کاهش اثربخشی مکانیکی انقباض می باشد (۲). در شواهد بالینی این پدیده

* دانشیار گروه قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

** دستیار گروه قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*** استادیار گروه قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

**** دکتری حرفه ای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (mr_ghadami@yahoo.com)

کمتر از ۴۰٪ باشد وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل هایپوناترمی، هایپوکالمی، نارسایی کلیوی و وجود نارسایی میترا ل بود.

۸۲ بیمار مورد مطالعه صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه از بیماران (۴۳ نفر) ۳۰۰ میلی گرم آلپورینول روزانه خوراکی داده شد و به گروه کنترل (۳۹ نفر) پلاسبو داده شد. به تمامی بیماران در هر دو گروه دیگوکسین، لازیکس، کارودیلول، کاپتوپریل، آلداکتون و آسپیرین نیز داده شد. این درمان به مدت شش ماه ادامه یافت.

سطح اسید اوریک بیماران پیش از شروع درمان و ۶ ماه پس از آن اندازه گیری شد. پارامترهای مربوط به عملکرد بطن چپ که در بیماران پیش و پس از درمان با آلپورینول با استفاده از اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک و بر اساس راهنمای انجمن اکوکاردیوگرافی آمریکا اندازه گیری شد عبارت بودند از: قطر انتهایی دیاستول بطن چپ (LVDD) کسرتخلیه ای بطن چپ (LVEF)، پارامترهای پرشدگی داپلر (بیک سرعت های A و E، نسبت E/A، زمان نزول موج E (DcT)). همچنین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و کلاس NYHA پیش و پس از دوره ۶ ماهه درمان مورد بررسی قرار گرفتند.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: آنالیز داده های کیفی به دست آمده از گروه های آزمودنی، با استفاده از روش های آماری توصیفی، χ^2 انجام شد و آنالیز داده های کمی، با استفاده از روش آماری t.test انجام گردید. در کلیه موارد $P < 0.05$ به عنوان سطح تفاوت معنی دار بین گروه ها در نظر گرفته شد.

نتایج:

همانطور که در جدول ۱ دیده می شود تفاوتی در مشخصات دموگرافیک بین دو گروه مورد مطالعه وجود ندارد.

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران در گروه های مورد

مطالعه در زمان شروع مداخلات

ارزش P	آلپورینول (۴۳ نفر)	کنترل (۳۹ نفر)	
۰/۳۹	۶۲/۶±۱۲/۱	۶۵±۱۰/۵	سن (سال)
۰/۷۶	۲۷	۲۵	جنس (مرد)
۰/۲۳	۱۳۰/۷±۴۹/۴	۱۱۷/۵±۵۸/۶	قند خون (mg/dl)
۰/۷۱	۱۵۷/۷±۵۷/۳	۱۶۱/۴±۴۴/۸	تری گلیسرید خون (mg/dl)
۰/۶۷	۱۸۸±۳۶/۵	۱۹۱/۲±۴۰/۷	کلسترول خون (mg/dl)
۰/۵۱	۴۳/۳±۷/۹	۴۲/۴±۶/۵	HDL خون (mg/dl)
۰/۴	۴/۶±۳/۸	۵/۱±۴/۴	مدت زمان بیماری (سال)

اوریک در سرم بیماران مبتلا به نارسایی قلب، نشان دهنده این است که فعالیت زانتین اکسیداز (XO) در این زمینه سهیم می باشد (۷). XO منبعی از سوپراکسید است که در واقع یک واکنشگر در متابولیسم پورین ها می باشد و در عین حال موجب تولید رادیکال های آزاد اکسیژن نیز می گردد و علیرغم گزارش های مغایر هم، فعالیت XO در میوکارد انسان به اثبات رسیده است (۸). در مدل های حیوانی نارسایی قلب نشان داده شده است که مهار XO موجب بهبود اثربخشی میوکارد شده (۹،۱۰) و پاسخ انقباضی میوکارد نارسا به دوبوتامین و فعالیت را نیز بهبود می بخشد (۱۱). تعدادی از مطالعات بالینی نشان داده اند که مهار XO موجب بهبود فعالیت اندوتلیال در بیماران مبتلا به دیابت، بیماری های عروق کرونر و به خصوص در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب می گردد (۱۲-۱۴). چندین مطالعه جدید نیز نشان داده اند که درمان طولانی مدت با آلپورینول در مدل های حیوانی نارسایی قلب پس از انفارکتوس، موجب بهبود عملکرد انقباضی و پاسخ دهی کاته کولامین ها شده و نیز تغییر به سمت هایپرتروفی و فیبروز بطن چپ را کاهش می دهد (۱۵-۱۷). این فواید با سرکوب نمودن فعالیت افزایش یافته XO، تولید سوپراکسید و تغییرات پروتئینی اکسیداتیو که در نارسایی قلبی دیده می شود، روی می دهد (۱۸). اگرچه بنظر میرسد که فواید آلپورینول ثانویه به مهار XO باشد، مکانیسم های دیگری نیز ممکن است وجود داشته باشند نظیر پاکسازی رادیکال هیدروکسیل توسط آلپورینول (۱۹) و پایین آوردن سطوح اسید اوریک و سرکوب فعالیت التهابی ملایم آن (۲۰،۲۱).

این که مهار XO چه اثرات مفیدی بر نارسایی قلب میتواند داشته باشد، هنوز به درستی شناخته نشده است و مطالعات در این زمینه اغلب بر روی مدل های حیوانی انجام گرفته است و یا در معدود مطالعات بالینی انجام گرفته، اغلب بر جنبه های آزمایشگاهی اثرات مهار XO توجه شده است. لذا این مطالعه با هدف تعیین اثرات درمانی آلپورینول بر عملکرد بطن چپ در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب انجام گرفت.

روش کار:

در این کار آزمایی بالینی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن و پایدار قلب با طبقه بندی II تا IV طبقه بندی جامعه قلب نیویورک که قطر انتهایی دیاستول بطن چپ آن ها حداقل ۶۰ میلیمتر و کسرتخلیه ای بطن چپ آن ها نیز

نتایج حاصل از آنالیز آماری اختلاف معنی داری را در میانگین قطر پایان دیاستولی بطن چپ (LVEDD) بیماران نشان داد، به گونه ای که میانگین قطر پایان دیاستولی بطن چپ پس از درمان به صورت معنی داری (p:0.019) کمتر از میانگین قطر پایان دیاستولی بطن چپ پیش از درمان بود. آنالیز آماری داده های میانگین قطر پایان سیستولی بطن چپ (LVESD)، میانگین سرعت پرشدن زودرس بطن در طی فاز دیاستول (Peak E)، میانگین سرعت پرشدن دیررس بطن در طی فاز دیاستول (Peak A)، نسبت پرشدن زودرس به دیررس بطن در طی فاز دیاستول (E/A Ratio) و میانگین زمان نزول موج E به خط پایه (DcT) در گروه آلپورینول اختلافی را پیش و پس از درمان نشان نداد (جدول ۳).

جدول ۳: ارزیابی بیماران گروه آلپورینول پیش و پس از درمان

ارزش P	گروه آلپورینول		
	پیش از درمان	پس از درمان	
<0/0001	109±13	120±20	فشار خون سیستولیک (mmHg)
0/002	68±7	73±11	فشار خون دیاستولیک (mmHg)
<0/0001	5/3±1/4	6/5±1/7	سطح اسید اوریک خون (mg/dl)
0/26	1/1±0/2	1/1±0/2	سطح کراتینین خون (mg/dl)
0/18	142±3	141±2	سطح سدیم خون (mg/dl)
0/78	4/4±0/2	4/4±0/2	سطح پتاسیم خون (mg/dl)
<0/0001	2/4±0/6	2/9±0/5	کلاس NYHA
<0/0001	30/1±7	27/5±6	LVEF (%)
0/019	6±0/5	6/1±0/5	LVEDD (cm)
0/09	5/1±0/7	5/2±0/6	LVESD (cm)
0/24	0/9±0/2	0/87±0/3	Peak E (m/s)
0/25	0/89±0/2	0/92±0/2	Peak A (m/s)
0/45	1±0/4	1±0/5	E/A ratio
0/58	189±59	193±67	DcT (ms)

بحث:

مطالعات جدید نقش زانتین اکسیداز (XO) و قطعات اکسیداتیو مرتبط با آن را در پاتوژنز نارسایی قلب نشان داده اند (۲۲-۲۴). مطالعاتی که بر روی مدل های حیوانی و آزمایشگاهی نارسایی قلبی انجام شده است نشان می دهد که مهار XO می تواند در روند درمانی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مفید واقع گردد. در مطالعات *in vitro* که توسط فردیناندی و همکاران بر روی قلب های ایزوله انجام گرفت، نشان داده شد که گسترش پیشرونده نارسایی قلب با افزایش سطوح XO میوکارد مرتبط می باشد که در افزایش استرس اکسیداتیو

گروه کنترل (پیش و پس از درمان): میانگین کسر تخلیه ای بطن چپ (LVEF) در گروه کنترل پیش از شروع درمان $29/9 \pm 5$ درصد و پس از درمان $29/6 \pm 5$ درصد بود. آنالیز آماری تفاوت معنی داری را میان میانگین کسر تخلیه ای بطن چپ در گروه کنترل پیش و پس از درمان نشان نداد. همچنین تفاوتی در میانگین قطر پایان دیاستولی بطن چپ (LVEDD) و نیز میانگین قطر پایان سیستولی بطن چپ (LVESD) در گروه کنترل پیش و پس از درمان وجود نداشت. آنالیز آماری داده های میانگین سرعت پرشدن زودرس بطن در طی فاز دیاستول (Peak E)، میانگین سرعت پرشدن دیررس بطن در طی فاز دیاستول (Peak A)، نسبت پرشدن زودرس به دیررس بطن در طی فاز دیاستول (E/A Ratio) و میانگین زمان نزول موج E به خط پایه (DcT) در گروه کنترل اختلافی را پیش و پس از درمان نشان نداد (جدول ۲).

جدول ۲: ارزیابی بیماران گروه کنترل پیش و پس از درمان

ارزش P	گروه کنترل		
	پیش از درمان	پس از درمان	
<0/0001	113±17	121±24	فشار خون سیستولیک (mmHg)
0/03	70±13	74±15	فشار خون دیاستولیک (mmHg)
0/84	5/8±1/8	5/8±1/8	سطح اسید اوریک خون (mg/dl)
0/66	1/1±0/2	1/1±0/2	سطح کراتینین خون (mg/dl)
0/77	141±2	142±2	سطح سدیم خون (mg/dl)
0/78	4/4±0/2	4/5±0/2	سطح پتاسیم خون (mg/dl)
0/42	2/8±0/6	3±0/6	کلاس NYHA
0/62	29/6±5	29/9±5	LVEF (%)
0/13	6/2±0/6	6/1±0/6	LVEDD (cm)
0/71	5/2±0/8	5/2±0/7	LVESD (cm)
0/16	0/86±0/2	0/89±0/2	Peak E (m/s)
0/82	0/81±0/2	0/82±0/2	Peak A (m/s)
0/36	1/2±0/5	1/1±0/3	E/A ratio
0/4	227±82	223±77	DcT (ms)

گروه آلپورینول (پیش و پس از درمان): میانگین کسر تخلیه ای بطن چپ (LVEF) در گروه آلپورینول پیش از شروع درمان $27/5 \pm 6$ درصد و پس از درمان $30/1 \pm 7$ درصد بود. نتایج حاصل از آنالیز آماری اختلاف معنی داری را در میانگین کسر تخلیه ای بطن چپ بیماران نشان داد، به گونه ای که میانگین کسر تخلیه ای بطن چپ پس از درمان به صورت کاملاً معنی داری (p<0.0001) بیشتر از میانگین کسر تخلیه ای بطن چپ پیش از درمان بود.

ایزوپروتینول می گردد (۱۶). محققین همچنین کاهش رادیکال های آزاد اکسیژن و کاهش اختلال عملکرد میوکارد را به دنبال درمان با آلپورینول نشان داده اند، به ویژه در مطالعه انگبردینگ و همکاران (۱۵) و نیز ملین و همکاران (۱۷) بر روی مدل های حیوانی نشان داده شد که علاوه بر اثرات مفید بر عملکرد انقباض بطن چپ، آلپورینول انبساط حفره بطن چپ را بهبود بخشیده و منجر به کاهش هایپرتروفی میوکارد می گردد.

کاپولا و همکاران در مطالعه خود که بر روی ۹ بیمار مبتلا به کاردیومیوپاتی اتساعی ایدیوپاتیک انجام دادند، مشاهده نمودند که تجویز داخل کرونری آلپورینول موجب بهبود واضح و سریع اثربخشی میوکارد به سبب کاهش مصرف اکسیژن آن می گردد (۲۹). در بررسی گذشته نگری که توسط اشتراتز و همکاران بر روی ۱۷۶۰ بیمار انجام گرفت، مشاهده گردید که دوزهای پایین آلپورینول منجر به افزایش مرگ و میر بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب می گردد در حالی که دوزهای بالای ۳۰۰ میلی گرم در روز آلپورینول منجر به افزایش معنی داری در بقای این بیماران گردیده است (۳۱). دونر و همکاران با بررسی بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به نارسایی قلب با سطح اسید اوریک طبیعی و ۹ بیمار مبتلا به نارسایی قلب با سطوح افزایش یافته اسید اوریک به این نتیجه رسیدند که در بیمارانی که سطح اسید اوریک بالا دارند، مهار XO توسط آلپورینول موجب بهبود ظرفیت گشادشدگی عروق محیطی و نیز بهبود جریان خون موضعی و سیستمیک می گردد (۱۴). فارک هارسون و همکاران نیز در مطالعه خود به بررسی تجویز ۳۰۰ میلی گرم آلپورینول روزانه به ۱۱ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن قلب پرداختند. آنان دریافتند که آلپورینول موجب بهبود اختلال اندوتلیوم گردیده و ظرفیت فعالیتی بیماران را نیز بهبود می بخشد (۱۲). جورج و همکاران نیز با بررسی بیماران مبتلا به نارسایی قلب دریافتند که آلپورینول موجب بهبود عملکرد اندوتلیوم می گردد و این اثر به دلیل قابلیت آن در کاهش استرس اکسیداتیو عروق می باشد و نه به دلیل کاهش سطح اسید اوریک (۳۲). در مطالعه حاضر افزایش عملکرد بطن چپ در بیمارانی که تحت تجویز آلپورینول قرار گرفته بودند، همزمان با کاهش سطح سرمی اسید اوریک روی داده بود. در مطالعه جورج و همکارانش از پروبنسید جهت کاهش سطح سرمی اسید

قلب سهیم است (۲۶، ۲۵). در مدل دیگر نارسایی قلب در سگ ها، یک افزایش چهار برابری در فعالیت یا سطوح XO میوکارد دیده شد که همراه با افزایش استرس اکسیداتیو در قلب بوده است (۲۷، ۹). یانگ و همکاران نیز در مدل نارسایی مزمن قلب در موش صحرایی افزایش پنجاه درصدی آن را مشاهده نمودند (۲۸). در مطالعات انجام شده توسط لیوا و همکاران (۲۰) و کاپولا و همکاران (۲۹) افزایش سطح اسید اوریک و نیز افزایش فعالیت XO میوکارد در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب گزارش گردید. این مشاهدات منجر به شروع مطالعات مداخله ای با آلپورینول به عنوان یک مهار کننده XO گردید.

در مطالعه حاضر تجویز خوراکی آلپورینول به صورت قابل ملاحظه ای منجر به کاهش سطح سرمی اسید اوریک بیماران در مقایسه با گروه کنترل شده بود. تجویز آلپورینول به صورت معنی داری باعث افزایش کسر تخلیه ای بطن چپ (در حدود ۳ درصد افزایش) و نیز کاهش معنی داری در قطر انتهای دیاستولی بطن چپ شده بود. این مشاهدات حاکی از اثرات مفید آلپورینول در عملکرد بطن چپ بیماران مبتلا به نارسایی قلبی دارد، به گونه ای که حتی نمره بیماران بر اساس کلاس NYHA در بیماران این گروه کاهش معنی داری را پس از درمان با آلپورینول نشان می داد. اکند و همکاران در مطالعه خود که بر روی مدل نارسایی مزمن قلب سگ انجام دادند، مشاهده نمودند که تجویز ۲۰۰ میلی گرم آلپورینول منجر به کاهش مصرف اکسیژن میوکارد و افزایش قدرت انقباضی و اثربخشی مکانیکی قلب می گردد (۱۰). نتایج حاصل از مطالعه اوکای و همکاران نیز که بر روی مدل نارسایی مزمن قلب سگ انجام گرفت، نشان داد که آلپورینول منجر به بهبود عملکرد سیستمیک بطن چپ در حالت استراحت و نیز در حالت تحریک آدرنرژیک و فعالیت می گردد (۱۱). مطالعه آمادو و همکاران نیز بر روی این مدل حیوانی نشان داد که تجویز ۱۰۰ میلی گرم آلپورینول خوراکی روزانه، موجب کاهش پس بار و افزایش قابلیت انقباض میوکارد در زمان بروز نارسایی قلب می گردد که نتیجه آن نگهداری جوهرشدگی بطن چپ- عروق (LV-arterial coupling) می باشد (۳۰). در مطالعه اشتال و همکاران که بر روی مدل موش انجام گرفت، دیده شد که تجویز آلپورینول منجر به افزایش بقا، کاهش فعالیت XO، بهبود قابلیت انقباضی و پاسخ به

- oxygen cost of contractility. *Circulation* 1996; 93: 932-939.
4. Mallat Z, Philip I, Lebre M. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2 α in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation*. 1998; 97:1536-1539.
 5. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1352-1356.
 6. Givertz MM, Colucci WS. New targets for heart-failure therapy: endothelin, inflammatory cytokines, and oxidative stress. *Lancet* 1998; 352 (suppl 1):SI34-SI38.
 7. Leyva F, Anker S, Swan JW. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18: 858-865.
 8. Abadeh S, Case PC, Harrison R. Purification of xanthine oxidase from human heart. *Biochem Soc Trans* 1993; 21:99S.
 9. Perez NG, Gao WD, Marbán E. Novel myofibrillar Ca²⁺ sensitizing property of xanthine oxidase inhibitors. *Circ Res* 1998; 83:423-430.
 10. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1999; 85:437-445.
 11. Ukai T, Cheng CP, Tachibana H. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation* 2001; 103:750-755.
 12. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A, Belch JJF, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 106:221-226.
 13. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000; 35:746-751.
 14. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo - controlled studies. *Circulation*. 2002; 105:2619-2624.
 15. Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Muller M. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? *Circulation* 2004; 110:2175-9.
 16. Stull LB, Leppo MK, Szweda L, Gao WD, Marban E. Chronic treatment with allopurinol boosts survival and cardiac contractility in murine postischemic cardiomyopathy. *Circ Res* 2004; 95:1005-111.

اوریک، بدون اثر بر فعالیت XO، استفاده شده بود و در مقایسه با استفاده از آلپورینول، به عنوان کاهشنده سطح اسید اوریک و مهار کننده فعالیت XO، دیده شده بود کاهش سطح اسید اوریک تأثیری در بهبود وضعیت بیمار نداشته است و اثرات مفید آلپورینول از طریق مهار XO اعمال می گردد و نه از طریق کاهش سطح اسید اوریک.

با وجود آنکه در مطالعه حاضر اثرات مفید آلپورینول در عملکرد بطن چپ بیماران مبتلا به نارسایی قلبی دیده شد، اما مطالعاتی نیز وجود دارد که تجویز آلپورینول را در بهبود فعالیت قلبی بیماران بی تأثیر دانسته اند. مطالعه شهاب و همکاران که بر روی اثرات آلپورینول بر تغییرات ضربان قلب و دیس ریتمی در بیماران مبتلا به نارسایی قلب انجام گرفت، نشان داد که آلپورینول تأثیری در بهبود اختلال عملکرد اتونومیک در این بیماران ندارد (۳۳). همچنین مطالعه گاوین و همکاران بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به نارسایی قلب نشان داد که هر چند تجویز ۳۰۰ میلی گرم آلپورینول موجب کاهش BNP به عنوان یک شاخص پیشگو در نارسایی قلب می گردد اما تأثیری در ظرفیت فعالیتی این بیماران ندارد (۳۴).

نتیجه نهایی:

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز طولانی مدت آلپورینول به همراه درمان استاندارد بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی می تواند موجب بهبود عملکرد بطن چپ و بهبود کیفیت زندگی آنان گردد. با وجود آن که مکانیسم های مختلفی در توجیه اثرات مفید آلپورینول بر عملکرد بطن چپ وجود دارد اما به نظر می رسد که مهار زانتین اکسیداز و به موازات آن، کاهش سطح اسید اوریک از مکانیسم های اصلی در این زمینه باشند. با توجه به این که تاکنون مطالعات اندکی در مورد اثرات آلپورینول بر عملکردهای قلبی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی صورت گرفته است، انجام مطالعات گسترده تر و چند مرکزی می تواند در زمینه شناخت اثرات آلپورینول مؤثر واقع گردد.

منابع:

1. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
2. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990; 70:247-277.
3. Hayashi Y, Takeuchi M, Takaoka H. Alteration in energetics in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: increased

17. Mellin V, Isabelle M, Oudot A, Vergely-Vandriessse C, Monteil C, Di Meglio B, JP. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(15): 1544-50.
18. Prabhu SD. Allopurinol and heart failure: a new use for an old drug? *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39(3):407-9.
19. Hoey BM, Butler J, Halliwell B. On the specificity of allopurinol and oxypurinol as inhibitors of xanthine oxidase. A pulse radiolysis determination of rate constants for reaction of allopurinol and oxypurinol with hydroxyl radicals. *Free Radic Res Commun* 1988; 4:259-63.
20. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19:1814-22.
21. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425:516-21.
22. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004; 555: 589-606.
23. Doehner W, Anker SD. Xanthine oxidase inhibition for chronic heart failure: is allopurinol the next therapeutic advance in heart failure? *Heart* 2005; 91:707-709.
24. Ungvári Z, Gupte SA, Recchia FA, Ba'tkai S, and Pacher P. Role of oxidativenitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure. *Curr Vas Pharmacol* 2005; 3:221-229.
25. Ferdinandy P, Panas D, and Schulz R. Peroxynitrite contributes to spontaneous loss of cardiac efficiency in isolated working rat hearts. *Am J Physiol* 1999; 276: H1861-H1867.
26. Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I, Rothery RA, Schulz R. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure. *Circ Res* 2000; 87:241-247.
27. Saavedra WF, Paolocci N, St. John ME. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90:297-304.
28. De Jong JW, Schoemaker RG, De Jonge R. Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32:2083-2089.
29. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104:2407-2411.
30. Amado LC, Saliaris AP, Raju SV. Xanthine oxidase inhibition ameliorates cardiovascular dysfunction in dogs with pacing-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39:531-536.
31. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, McNaughton D, Broomhall J, McDonald TM. Effect of allopurinol on mortality and hospitalizations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002; 87:229-234.
32. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Allan Struthers. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric Acid. *Circulation* 2006; 114:2508-2516.
33. Shehab AM, Butler R, MacFadyen RJ, Struthers AD. A placebo-controlled study examining the effect of allopurinol on heart rate variability and dysrhythmia counts in chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:329-334.
34. Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005; 91:749-753.