

## The Effect of Pentoxifylline in Reducing Proteinuria in Patients with Diabetic Nephropathy Treated with ACEI or ARB

Iranparvar M<sup>1</sup>, Bashardust B<sup>1</sup>, Mirfakhrai SH\*<sup>1</sup>

1. Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

\* **Corresponding author.** Tel: +984133275013, Fax: +984133301429, E-mail: shadabmirfakhrai@icloud.com

received: Apr 19, 2017      Accepted: Sep 21, 2017

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Diabetes mellitus belongs to a group of common metabolic disorders characterized by hyperglycemia phenotypes. Diabetes mellitus causes secondary pathophysiological disorders in multiple organs of the body such as nephropathy, which causes many problems for patients and the health care system. In this study, the effect of pentoxifylline, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, on reducing urinary protein excretion in diabetic patients was assessed.

**Methods:** In this clinical trial, 72 diabetic patients with proteinuria who were admitted to the endocrine and nephrology clinic were selected and divided into two groups. Checklists, including demographic data, etc. were completed. In group (A), Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or Angiotensin II receptor blockers (ARBs) were prescribed to reduce proteinuria, and in another group (B), in addition to ACEI or ARB drugs, pentoxifylline was prescribed. In the end, the results in both groups were compared in terms of further reduction of proteinuria.

**Results:** Most of the studied patients were male. There was a significant correlation between proteinuria (mean urinary protein excretion in 24 hours) and the effect of pentoxifylline on reducing proteinuria in patients with type II diabetes. Also, there was not a significant difference in systolic and diastolic blood pressure changes and HbA1c between the two groups at the beginning and end of the study.

**Conclusion:** Pentoxifylline, independent of lowering blood pressure or reducing the improvement of metabolic control, can significantly decrease proteinuria and protein excretion

**Keywords:** Pentoxifylline; Proteinuria; Diabetes; Angiotensin System.

# ارزیابی تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی تحت درمان با ACEI یا ARB

منوچهر ایرانپور<sup>۱</sup>، بهمن بشردوست<sup>۱</sup>، شاداب میرفخرایی<sup>۱\*</sup>

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۱ ۳۳۲۷۵۰۱۳. فاکس: ۰۲۱ ۳۳۳۰۱۴۲۹. پست الکترونیک: shadabmirmfakhrai@icloud.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت شیرین شامل گروهی از اختلالات متابولیک شایع است که وجه مشترک آنها در فنوتیپ هیپرگلیسمی می باشد. اختلالات تنظیم متابولیکی ناشی از دیابت شیرین سبب بروز تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه ای در اندام های متعدد بدن مانند نفروپاتی می شود که مشکلات فراوانی را برای فرد مبتلا به دیابت و دستگاه بهداشتی جامعه به همراه می آورند. در این مطالعه تاثیر پنتوکسی فیلین، یک داروی غیرانتخابی مهارکننده فسفودی استراز بر روی بیماران دیابتی برای کاهش پروتئین ادراری دفع شده مورد ارزیابی قرار می گیرد.

**روش کار:** ۷۲ نفر در این کارآزمایی بالینی، از بیمارانی که در کلینیک غدد و نفرولوژی به دلیل پروتئینوری دیابت نوع ۲ مراجعه یا بستری شده اند انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. چک لیست های مربوطه، اعم از اطلاعات دموگرافیک و... تکمیل شدند. در گروه (A) از داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین برای کاهش پروتئینوری تجویز شد. در گروه (B) نیز علاوه بر داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین، پنتوکسی فیلین تجویز شد. در پایان کار نتایج حاصل در هر دو گروه از نظر کاهش بیشتر پروتئینوری مقایسه شد.

**یافته ها:** اکثریت بیماران مورد مطالعه مرد بوده اند. ارتباط معنی داری بین پروتئینوری (میانگین دفع ادراری پروتئین ۲۴ ساعت) و تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود داشت. تفاوت معنادار آماری در تغییرات فشار خون سیستمیک و دیاستولیک و HbA1c بین دو گروه در ابتدا و پایان مطالعه، مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** پنتوکسی فیلین می تواند به طور قابل توجهی پروتئینوری را کاهش دهد و میزان دفع پروتئین در ادرار را بطور مستقل از کاهش فشار خون و یا کاهش بهبود کنترل متابولیک کاهش دهد.

**واژه های کلیدی:** پنتوکسی فیلین، پروتئینوری، دیابت، سیستم آنژیوتانسین

دریافت: ۱۳۹۶/۰۱/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۳۰

## مقدمه

با توجه به اهمیت پروتئینوری<sup>۱</sup> که منجر به بیماری ESRD<sup>۲</sup> می شود و تبعات سنگین آن در جامعه مانند دیالیز و پیوند کلیه و بار مالی سنگین که بر روی سیستم بهداشتی و درمانی کشور دارد و با توجه به مطالعات گذشته که به دارو پنتوکسی فیلین در این

زمینه اشاره داشتند و نکته قابل توجه این که درمان های موجود مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین<sup>۳</sup> یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین می باشد که حداکثر تا ۴۰ درصد قادر به کاهش پروتئینوری می باشند.

<sup>۳</sup> Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors

<sup>۱</sup> Proteinuria

<sup>۲</sup> End Stage Renal Disease

## روش کار

این مطالعه از نوع مطالعه کارآزمایی بالینی با شماره ثبت IRCT2016111827097N2 می‌باشد. ۷۲ نفر از بیمارانی که در کلینیک غدد و نفرولوژی مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی (ره) شهرستان اردبیل به دلیل پروتئینوری دیابت نوع ۲ مراجعه یا بستری بودند انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند و بصورت تصادفی تحت درمان با یکی از دو رژیم درمانی قرار گرفتند و تقسیم بندی آنها به این صورت بود که ۷۲ شماره وارد بلوک بندی تصادفی شد و بصورت تصادفی شماره‌ها در دو گروه قرار گرفت و بر این اساس بیمار با شماره خود که بصورت تصادفی قبلاً تعیین شده بود یکی از دو رژیم را دریافت کرد. در این مطالعه کورسازی انجام پذیرفت. پرسشنامه‌های مربوطه، اعم از اطلاعات دموگرافیک و... تکمیل شدند. در گروه ۱ از داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین<sup>۲</sup> یا بلوک‌کننده گیرنده آنژیوتانسین استفاده گردید تا پروتئینوری کاهش یابد. در گروه ۲ نیز علاوه بر داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین<sup>۲</sup> یا بلوک‌کننده گیرنده آنژیوتانسین از پنتوکسی فیلین استفاده گردید. در پایان کار نتایج حاصل در هر دو گروه از نظر کاهش بیشتر پروتئینوری مقایسه شد.

بیماران شرایط ورود به این مطالعه آینده نگر را داشتند؛ یعنی دفع پروتئین ادرار ۲۴ ساعته آنها بیش از ۵۰۰ میلی گرم بود و نیز ممنوعیت مصرف پنتوکسی فیلین (خونریزی مغزی، خونریزی وسیع شبکیه، انفارکتوس حاد قلبی و افت فشارخون) نداشتند. در طی مطالعه تغییری در برنامه درمانی کنترل قند خون بیماران داده نشد و نیز در صورت مصرف داروهای ضد فشارخون، مصرف این داروها بدون تغییر ادامه یافت. در شروع مطالعه فشارخون بیمار در دو نوبت به فاصله ۱۰ دقیقه اندازه گیری شد و آزمایش‌های

تشخیص دیابت شیرین از نظر اقتصادی و طبی اثرات عمیقی در زندگی فرد بجا می‌گذارد. قبل از تشخیص قطعی دیابت شیرین باید ناهنجاری‌هایی که در تست‌های بیماریابی دیابت مشاهده شده‌اند مجدداً تکرار شوند، مگر اینکه اختلالات متابولیک حادی وجود داشته و یا گلوکز پلاسما به شکل قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته باشد. این معیارها همچنین امکان رد تشخیص دیابت شیرین را در زمانی که عدم تحمل گلوکز به حالت طبیعی باز می‌گردد فراهم می‌کند [۳-۱]. دیابت ملیتوس شایع ترین علت بیماری کلیوی در جهان می‌باشد و پروتئینوری شاخص آشکاری برای پیشگویی نفروپاتی دیابتی در این بیماران می‌باشد [۶-۴]. علاوه بر این پروتئینوری به همراه افزایش مرگ و میر ناشی از اختلالات قلبی-عروقی در بیماران دیابتی تظاهر می‌یابد [۷]. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که پروتئینوری حتی کمتر از ۵۰۰ میلی گرم در لیتر می‌تواند باعث بدتر شدن GFR<sup>۱</sup> و آسیب کلیه گردد. به منظور دستیابی به پاسخ مطلوب، درمان با این دارو ممکن است ۸-۲ هفته ادامه یابد [۱۰-۸]. در این مطالعه تاثیر پنتوکسی فیلین، بعنوان یک داروی غیرانتخابی مهارکننده فسفودی استراز، بر روی بیماران دیابتی برای کاهش پروتئین ادراری دفع شده مورد ارزیابی قرار گرفت. چون مشابه مطالعه حاضر در منطقه غرب کشور صورت نگرفته بود، لذا محققان بر آن شدند تا تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت درمان با بلوک‌کننده سیستم آنژیوتانسین و بلوک‌کننده رسپتور آنژیوتانسین قرار می‌گیرند، را مورد بررسی قرار دهند. انتظار می‌رود با تجویز دارو پنتوکسی فیلین در کنار رژیم درمانی حاضر و صرف هزینه ای به مراتب کمتر نتایج درمانی مطلوبی حاصل شود

<sup>۲</sup> Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors

<sup>۱</sup> Glomerular Filtration Rate

قند خون ناشتا، کراتینین سرم، آزمایش ساده ادرار و حجم، کراتینین و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته انجام شد. سپس به روش تصادفی نصف بیماران تحت درمان با پنتوکسی فیلین و مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین نصف دیگر بیماران تحت درمان با مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین به مدت ۲ ماه قرار گرفتند و در پایان دوره درمانی ارزیابی های بالینی و آزمایشگاهی فوق تکرار شد. داده ها بعد از کدگذاری وارد برنامه SPSS-22 شده و با استفاده از روش آمار توصیفی در قالب جدول و نمودار و استفاده از روش های آمار تحلیلی به صورت استفاده از آزمون T و کای دو برای داده های کمی و کیفی تجزیه و تحلیل شد. سطح p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی می شود.

#### یافته ها

در این مطالعه، تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت درمان با بلوک کننده سیستم آنژیوتانسین و بلوک کننده رسپتور آنژیوتانسین قرار گرفته اند، مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصله در قالب جداول ارائه می گردد. در مجموع ۷۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۴۰ مرد و ۳۲ زن) که معیارهای واجد شرایط بودن را داشتند، به صورت تصادفی به گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II (۳۶ نفر، ۱۸ مرد و ۱۸ زن) و گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین (۳۶ نفر، ۲۲ مرد و ۱۴ زن) تقسیم شدند. تمام بیماران در هر دو گروه لوزارتان و انالپریل در دوز توصیه شده دریافت نمودند. متوسط دوز لوزارتان و انالپریل در دو گروه به ترتیب ۵۰ و ۱۵ میلی گرم است. در طول مطالعه، دو نفر از گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین

به دلیل درد قفسه سینه و یک نفر به دلیل تنگی نفس و یک نفر به دلیل تهوع و استفراغ از مطالعه خارج شدند. بنابراین ۳۲ نفر مطالعه را به پایان رساندند. در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین، میانگین دفع ادراری پروتئین ۲۴ ساعته به طور قابل توجهی از ۶۱۶/۶۶ mg به ۳۷۸/۲۴ پس از ۲ ماه ( $p=۰/۰۰۰$ ) کاهش یافت، اما در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II این مقادیر به ترتیب ۶۱۹/۰۲ mg و ۵۶۱/۸۶ mg بود. ارتباط معنی داری بین پروتئینوری (میانگین دفع ادراری پروتئین ۲۴ ساعته) و تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود داشت ( $p<۰/۰۵$ ).

اطلاعات پایه به طور کلی، ویژگی های بالینی، آزمایشگاهی و داده ها از دو گروه نیز مشابه بود و ارتباط معنی داری بین شاخص توده بدنی ( $p=۰/۷$ )، فشار خون سیستولیک ( $p=۰/۱۸$ )، فشار خون دیاستولیک ( $p=۰/۱۱$ )، مدت زمان دیابتیک بودن بیمار ( $p=۰/۶$ ) و HbA1c ( $p=۰/۸$ )، کراتینین سرم ( $p=۰/۲۵$ )، کلیرانس کراتینین ( $p=۰/۱۱$ ) و میزان دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته ( $p=۰/۹$ ) در هر دو گروه در شروع مطالعه وجود نداشت (جدول ۱). ارتباط معنی داری بین جنسیت بیماران و تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود نداشت ( $p=۰/۴$ ) (جدول ۲). شایع ترین بازه سنی مراجعین ۵۰-۷۰ سالگی بود که ۲۹ نفر در این بازه قرار داشتند. میانگین سنی بیماران در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین در حدود  $۵۸/۲۴ \pm ۸/۰۶$  سال با دامنه سنی ۳۸-۷۲ سال و مصرف کنندگان مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II در حدود  $۵۶/۶۳ \pm ۷/۶۳$  سال با دامنه سنی ۳۶-۷۳ سال بود. ارتباط معنی داری بین سن و تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش

پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود نداشت ( $p=0/15$ ) (جدول ۳). در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین، میانگین دفع ادراری پروتئین ۲۴ ساعته به طور قابل توجهی از ۶۱۶/۶۶ mg به ۳۷۴/۲۴ mg پس از ۲ ماه ( $p=0/000$ ) کاهش یافت، اما در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II این مقادیر به ترتیب ۶۱۹/۰۲ mg، ۵۱۶/۸۶ mg بود. ارتباط معنی داری بین پروتئینوری (میانگین دفع ادراری پروتئین ۲۴ ساعته) و تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود داشت ( $p<0/05$ ) (جدول ۴). تغییرات فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و HbA1c در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین و گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II مقایسه گردید و در پایان مطالعه

تفاوت معنادار آماری بین آنها وجود نداشت (جدول ۵ و ۴). میانگین کلیرانس کراتینین در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین و مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II ۸۳/۷۶ میلی لیتر/دقیقه و ۸۴/۴۸ میلی لیتر/دقیقه در آغاز مطالعه، ۸۴/۰۵ میلی لیتر/دقیقه و ۸۲/۲۴ میلی لیتر/دقیقه در ماه دوم بود. در هر دو گروه در ابتدا ( $p=0/11$ ) و بعد از ۲ ماه ( $p=0/08$ ) بود و در میانگین کلیرانس کراتینین تفاوت معنی داری وجود نداشت، اما بنظر می رسد در مدت زمان های بیشتر تفاوت معنی داری بین میانگین کلیرانس کراتینین در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین و مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II وجود داشته باشد. به علت مدت کوتاه مطالعه در مورد اثر پنتوکسی فیلین روی کراتینین بیماران نمی توان قضاوت کرد.

جدول ۱. توزیع فراوانی اطلاعات پایه بیماران

| P- value | گروه مصرف کننده ACEI یا ARB | گروه مصرف کننده ACEI یا PTX و ARB |                             |
|----------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| ۰/۱۵     | ۵۶±۷/۶۳                     | ۵۸/۲۴±۸/۰۶                        | سن (سال)                    |
| ۰/۶      | ۸/۴۷                        | ۸/۹۰                              | مدت زمان دیابتیک بودن (سال) |
| ۰/۷      | ۳۱/۸۴                       | ۳۲/۰۶                             | شاخص توده بدنی (BMI)        |
| ۰/۱۸     | ۱۲۴/۴۰                      | ۱۲۲/۲۰                            | فشار خون سیستولیک (mmHg)    |
| ۰/۱۱     | ۷۴/۰۶                       | ۷۲/۳۰                             | فشار خون دیاستولیک (mmHg)   |
| ۰/۸      | ۸/۰۲                        | ۸/۰۵                              | HbA1c (%)                   |
| ۰/۲۵     | ۱/۱۸                        | ۱/۲۱                              | کراتینین سرم (mg/dl)        |
| ۰/۱۱     | ۸۴/۷۶                       | ۸۳/۴۴                             | کلیرانس کراتینین (cc/min)   |
| ۰/۹      | ۶۱۹/۰۲                      | ۶۱۶/۶۶                            | پروتئینوری ۲۴ ساعته (mg/dl) |

جدول ۲. مقایسه میانگین مقدار پروتئینوری بر حسب جنسیت در دو گروه مورد مطالعه

| جنسیت                           | مذكر         | درصد         | مونث         | درصد   | كل | درصد |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------|----|------|
| گروه مصرف كننده ACE و ARB و PTX | ۲۲           | ۵۵٪          | ۱۴           | ۴۳/۷۵٪ | ۳۶ | ۵۰٪  |
| پروتئینوری                      | ۶۱۴/۸۷±۴۸۹/۳ | ۶۱۷/۲۲±۳۷۱/۳ | ۶۱۶/۶۶±۴۶۴/۳ |        |    |      |
| گروه مصرف كننده ACE و ARB       | ۱۸           | ۴۵٪          | ۱۸           | ۵۶/۲۵٪ | ۳۶ | ۵۰٪  |
| پروتئینوری                      | ۶۱۸/۵۶±۳۷۱/۷ | ۶۱۹/۷۸±۳۲۱/۴ | ۶۱۹/۰۲±۳۴۹/۹ |        |    |      |
| مجموع                           | ۴۰           | ۵۵/۵۵٪       | ۳۲           | ۴۴/۴۵٪ | ۷۲ | ۱۰۰٪ |
| پروتئینوری                      | ۶۱۶/۲۱±۴۰۱/۴ | ۶۱۸/۷۶±۳۵۵/۱ | ۶۱۷/۴۳±۳۸۹/۵ |        |    |      |

جدول ۳. مقایسه میانگین مقدار پروتئینوری بر حسب گروه‌های سنی در دو گروه مورد مطالعه

| گروه مصرف كننده ACE و PTX و ARB | درصد         | گروه مصرف كننده ACE و ARB | درصد  |
|---------------------------------|--------------|---------------------------|-------|
| ۳۰-۴۰ سال                       | ۳            | ۸/۳۵                      | ۵/۵۵  |
| پروتئینوری                      | ۶۰۹/۸۱±۴۴۹/۱ | ۶۱۱/۴۱±۳۵۱/۹              |       |
| ۴۰-۵۰ سال                       | ۲            | ۵/۵۵                      | ۱۱/۱۱ |
| پروتئینوری                      | ۶۱۲/۶۶±۴۳۲/۷ | ۶۱۵/۲۱±۳۴۱/۷              |       |
| ۵۰-۶۰ سال                       | ۱۳           | ۳۶/۱۱                     | ۴۷/۲۵ |
| پروتئینوری                      | ۶۱۵/۶۸±۴۸۸/۳ | ۶۱۸/۸۶±۳۳۴/۱              |       |
| ۶۰-۷۰ سال                       | ۱۴           | ۳۸/۸۸                     | ۳۳/۳۳ |
| پروتئینوری                      | ۶۱۸/۳۱±۴۵۸/۲ | ۶۲۱/۰۵±۳۶۷/۸              |       |
| بیشتر از ۷۰ سال                 | ۴            | ۱۱/۱۱                     | ۲/۷۷  |
| پروتئینوری                      | ۶۲۳/۴۳±۴۱۱/۷ | ۶۲۴/۳۸±۳۸۹/۲              |       |
| مجموع                           | ۳۶           | ۱۰۰                       | ۱۰۰   |
| پروتئینوری                      | ۶۱۶/۶۶±۴۶۴/۳ | ۶۱۹/۰۲±۳۴۴/۹              |       |

جدول ۴. مقایسه میانگین پروتئینوری و میانگین فشار خون پایه و دو ماه بعد در گروه‌های مورد مطالعه

| پروتئینوری                      | فشار خون سیستولیک (mmHg) | فشار خون دیاستولیک (mmHg) |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| میانگین و انحراف معیار          | میانگین و انحراف معیار   | میانگین و انحراف معیار    |
| گروه مصرف كننده ACE و ARB و PTX | پایه<br>۶۱۶/۶۶±۴۶۴/۳     | پایه<br>۷۲/۳۰±۷/۷         |
| بعد از ۲ ماه                    | ۳۷۴/۲۴±۱۶۰/۳             | ۷۰/۳۲±۵/۲                 |
| P- value                        | ۰/۰۰۰                    | ۰/۳۱                      |
| گروه مصرف كننده ACE و ARB       | پایه<br>۶۱۹/۰۲±۳۴۴/۹     | پایه<br>۷۴/۶۰±۶/۵         |
| بعد از ۲ ماه                    | ۵۶۱/۸۶±۳۱۰/۲             | ۷۲/۵۰±۵/۵                 |
| P- value                        | ۰/۰۰۰                    | ۰/۵                       |

| جدول ۵. مقایسه میانگین HbA1c پایه و دو ماه بعد بیماران در گروه‌های مورد مطالعه |                        |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| P-value                                                                        | (%) HbA1c              |                                 |
|                                                                                | میانگین و انحراف معیار |                                 |
| > ۰/۰۵                                                                         | ۸/۰۵±۰/۹               | گروه مصرف کننده ACE و ARB و PTX |
|                                                                                | ۷/۹±۱/۰۲               |                                 |
|                                                                                | ۰/۲۳                   |                                 |
|                                                                                | ۸/۰۲±۰/۷۷              |                                 |
| > ۰/۰۵                                                                         | ۸/۰۱±۰/۸۶              | گروه مصرف کننده ACE و ARB       |
|                                                                                | ۰/۱۲                   |                                 |
|                                                                                |                        |                                 |

## بحث

در مطالعه حاضر، تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت درمان با بلوک کننده سیستم آنژیوتانسین و بلوک کننده رسپتور آنژیوتانسین قرار گرفته اند، مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع ۷۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۴۰ مرد و ۳۲ زن) که معیارهای واجد شرایط بودن را داشتند، به صورت تصادفی به گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II (۳۶ نفر، ۱۸ مرد و ۱۸ زن) و گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین (۳۶ نفر، ۲۲ مرد و ۱۴ زن) تقسیم شدند. ارتباط معنی داری بین جنسیت بیماران و تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود نداشت ( $p=0/04$ ). میانگین سنی بیماران در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین در حدود  $58/24 \pm 8/06$  سال با دامنه سنی ۳۸-۷۲ سال و مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II:  $56/7 \pm 7/63$  سال با دامنه سنی ۳۶-۷۳ سال بود. ارتباط معنی داری بین سن و تاثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود ندارد ( $p=0/15$ ). همچنین بین مردان و زنان در دو گروه تفاوت معنی داری وجود

نداشت ( $p=0/06$ ). سایر اطلاعات پایه به طور کلی، ویژگی‌های بالینی، آزمایشگاهی و داده‌ها از دو گروه نیز مشابه بود و ارتباط معنی داری بین شاخص توده بدنی ( $p=0/07$ )، فشار خون سیستولیک ( $p=0/18$ )، فشار خون دیاستولیک ( $p=0/11$ )، مدت زمان دیابتیک بودن بیمار ( $p=0/06$ )، HbA1c ( $p=0/08$ )، کراتینین سرم ( $p=0/25$ )، کلیرانس کراتینین ( $p=0/11$ ) و میزان دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته ( $p=0/09$ ) در هر دو گروه در شروع مطالعه وجود ندارد. البته در مورد اثر پنتوکسی فیلین روی کراتینین بیمار به علت کوتاه بودن زمان مطالعه نمی‌توان قضاوت کرد. تمام بیماران در هر دو گروه لوزارتان و انالپریل در دوز توصیه شده دریافت نمودند. متوسط دوز لوزارتان و انالپریل در دو گروه به ترتیب ۵۰ و ۱۵ میلی گرم است. در طول مطالعه، دو نفر از گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II و پنتوکسی فیلین به دلیل درد قفسه سینه و یک نفر به دلیل تنگی نفس و یک نفر به دلیل تهوع و استفراغ از مطالعه خارج شدند. بنابراین ۳۲ نفر مطالعه را به پایان رساندند. اولین تظاهر بالینی در بیماران مبتلا به دیابت با درگیری کلیوی، افزایش دفع ادراری پروتئین می‌باشد. کاهش این پارامتر عملکرد کلیوی و قلبی عروقی در این بیماران را بهبود می‌بخشد [۱۱، ۱۰]. مکانیسم‌های مختلفی هستند که توسط آنها قند خون ممکن است پیشرفت نوروپاتی دیابتی را بیشتر کند. برای مثال،

گلوومرولواسکلروز<sup>۱</sup>، ممکن است ناشی از فشار خون بالای گلوومرولی و هایپرفیلتراسیون ناشی از اتساع عروق کلیوی باشد. آسیب ایسکمیک ناشی از تنگی هیالینی از عروق تغذیه کننده گلوومرول نیز نقش مهمی در گلوومرولواسکلروز در این بیماران دارد. پروتئینوری به معنی وجود مقادیر غیرطبیعی پروتئین (بیش از ۱۵۰ میلی گرم در روز) در ادرار می باشد. پروتئینوری یکی از علائم شایع بیماری های کلیوی می باشد. لازم به ذکر است که افراد طبیعی کمتر از ۱۵۰ میلیگرم پروتئین و ۳۰ میلیگرم آلبومین در روز از طریق ادرار دفع می کنند. چون پروتئین اصلی خون آلبومین است در پروتئینوری نیز اغلب پروتئین دفع شده اصلی آلبومین است (آلبومینوری).

دیابت ملیتوس شایع ترین علت ESRD در جهان می باشد و پروتئینوری شاخص آشکاری برای پیشگویی نفروپاتی دیابتی در این بیماران می باشد [۴-۶]. علاوه بر این پروتئینوری به همراه افزایش مرگ و میر ناشی از اختلالات قلبی-عروقی در بیماران دیابتی تظاهر می یابد [۷]. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که پروتئینوری حتی کمتر از ۵۰۰ میلی گرم در لیتر می تواند باعث بدتر شدن GFR و آسیب کلیه گردد. همچنین مطالعات نشان داده اند که در بیماران دیابتی، نسبت دفع ادراری آلبومین به پیشرفت بیماری بستگی دارد و ارتباط عمیقی بین کاهش پروتئینوری و کمتر شدن ریسک نفروپاتی دیابتی و ESRD وجود دارد [۱۲-۱۵، ۱۳-۱۷]. به دلیل اهمیت تشخیص زودرس پروتئینوری در بیماران دیابتی، در سال ۲۰۰۷ پیشنهاد شده است که این بیماران باید برای کشف پروتئینوری غربالگری شوند و اگر در بار اول تشخیص داده نشدند باید سالانه غربالگری شوند [۴]. اگرچه تعدادی از ارزیابی ها نشان داده اند که بلوک سیستم رنین آنژیوتانسین<sup>۲</sup> با مهارکننده آنزیم مبدل

آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II<sup>۳</sup> در بیماران دچار نفروپاتی دیابتی پیشرفت بیماری کلیوی را به تاخیر می اندازد اما در بسیاری از بیماران، آلبومینوری و پیشرفت بیماری کلیوی توسط این داروها به طور کامل از بین نمی رود. در مطالعات گسترده تر بلوک سیستم رنین آنژیوتانسین توسط مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II به تنهایی یا همزمان با هم، از کاهش فعالیت کلیه بیش از ۱۵ تا ۴۰ درصد جلوگیری نمی کند [۱-۲، ۱۵]. به علاوه امکان بلوک سیستم رنین آنژیوتانسین با داروهای مذکور در بسیاری از بیماران به دلیل عوارض جانبی مثل هایپرکالمی عود کننده و آنژیوادم و... وجود ندارد. بنابراین باید داروهای دیگری با خاصیت آنتی پروتئینوریک و محافظ کلیه برای این بیماران جایگزین شود [۱۶]. پنتوکسی فیلین یک مشتق گزانتین است. این دارو یک گشاد کننده عروق است ولی فعالیت عمده آن کاهش ویسکوزیته خون، احتمالاً از طریق اثر بر قابلیت تغییر شکل دادن گویچه های قرمز و میزان تجمع و چسبیدن پلاکت ها می باشد. این دارو سبب افزایش جریان خون به بافت های ایسکمیک می شود و اکسیژن رسانی به بافت ها را در بیماران مبتلا به بیماری عروق محیطی بهبود می دهد. دارو مذکور همچنین فشار اکسیژن را در کورتکس مغز و مایع مغزی نخاعی افزایش می دهد. [۱۰]. دارو سهولت از مجرای گوارش جذب می شود. این دارو دارای اثر متابولیسم عبور اول کبدی است. بعضی از متابولیت های دارو فعال هستند. نیمه عمر دارو ۸-۰/۴ ساعت است. اغلب داروی مصرف نشده طی ۲۴ ساعت از طریق ادرار و عمدتاً بصورت متابولیت دفع می شود. تهوع، اختلالات گوارشی، سرگیجه، سردرد، برافروختگی، آنژین، تپش قلب، آریتمی قلبی و واکنش های حساسیت مفرط با مصرف این دارو گزارش شده است [۱۱]. این دارو در موارد خونریزی مغزی، خونریزی شدید شبکه، آریتمی

<sup>۱</sup> Glomerulosclerosis<sup>۲</sup> Renin-Angiotensin System (RAS)<sup>۳</sup> Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)



شدید قلبی و انفارکتوس حاد عضله قلب نباید مصرف شود. اثر داروهای کاهنده فشار خون در صورت مصرف همزمان با این دارو تشدید می‌شود. سطح سرمی تنوفیلین در صورت مصرف همزمان با این دارو افزایش می‌یابد. مقدار مصرف این دارو در بیماران مبتلا به بیماری شدید کبد و نارسایی شدید کلیه باید کاهش یابد. این دارو در موارد بیماری ایسکمیک قلب یا کاهش فشار خون، باید با احتیاط فراوان مصرف شود. دارو بایستی همراه با غذا مصرف شود تا از بروز اختلالات گوارشی جلوگیری شود. به منظور دستیابی به پاسخ مطلوب، درمان با این دارو ممکن است ۲-۸ هفته ادامه یابد [۹،۸]. در صورت مشاهده تأثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، می‌توان از این دارو برای کاهش پروتئینوری در بیماران، همراه با انسولین یا سایر داروهای کاهنده قند استفاده کرد.

در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II<sup>۱</sup> و پنتوکسی فیلین میانگین دفع ادراری پروتئین ۲۴ ساعته به طور قابل توجهی از ۶۱۶/۶۶ mg به ۳۸۴/۲۴ پس از

<sup>1</sup> Angiotensin II Receptor Blockers (ARB)

۲ ماه ( $p=0/000$ ) کاهش یافت، اما در گروه مصرف کننده مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II این مقادیر به ترتیب ۶۱۹/۰۲ mg، ۵۶۱/۸۶ mg بود. ارتباط معنی داری بین پروتئینوری (میانگین دفع ادراری پروتئین ۲۴ ساعته) و تأثیر پنتوکسی فیلین در کاهش پروتئینوری بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود داشت ( $p<0/05$ ).

### نتیجه گیری

نتایج این کارآزمایی بالینی که در بیماران دیابتی نوع ۲ با نفروپاتی دیابتی و پروتئینوری با وجود درمان مناسب با مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده گیرنده آنژیوتانسین II نشان می‌دهد، پنتوکسی فیلین می‌تواند به طور قابل توجهی اثر ضد پروتئینوری را افزایش دهد و میزان دفع پروتئین در ادرار را بطور مستقل از کاهش فشار خون و یا کاهش HbA1c انجام دهد. ضمناً پیشنهاد می‌شود تحقیقات بالینی بیشتر با مدت زمان طولانی و حجم نمونه بیشتر برای اثبات اثر ضد پروتئینوری پنتوکسی فیلین و اثر آن بر کراتینین در بیماران مبتلا به دیابت انجام گیرد.

### References

- 1- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001 Sep; 345:861-9.
- 2- Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohde R. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1993 Nov; 329:1456-62.
- 3- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int 2004 Nov; 65:2309-20.
- 4- Fingerhut D. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2007 Feb; 49(2 Suppl 2):S12-154.
- 5- Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, Everson S, Constantini E, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2003 Dec; 42(6 Suppl 5):A5-7, S1-230.
- 6- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005 Jan; 28:164-76.

- 7- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003 Jan; 63: 225-32.
- 8- Diskin CJ1, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Will the addition of pentoxifylline reduce proteinuria in patients with diabetic glomerulosclerosis refractory to maximal doses of both an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin receptor blocker? *J Nephrol.* 2007 Jul-Aug; 20(4):410-6.
- 9- Ghorbani A, Omidvar B, Beladi-Mousavi SS, Lak E, Vaziri S. The effect of pentoxifylline on reduction of proteinuria among patients with type 2 diabetes under blockade of angiotensin system: A double blind and randomized clinical trial. *Nefrologia.* 2012; 32(6):790–6.
- 10- Oliaei F, Hushmand S. Efficacy of pentoxifylline for reduction of proteinuria in type II diabetic patients. *Caspian J Intern Med.* 2011 Autumn; 2(4): 309–313.
- 11- Tian ML, Shen Y, Sun ZL, Zha Y. Efficacy and safety of combining pentoxifylline with angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2015 May;47(5):815-22.
- 12- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatf WR, Biggerstall SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non – insulin – dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998 Mar 5;338(10):645-52
- 13- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2001 sep; 59:702-9.
- 14- Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1):228-34.
- 15- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep; 345:851-60.
- 16- Navarro JF, Mora C, Muros M, García J. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul;16(7):2119-26.
- 17- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int.* 2001 Sep; 60:1131-40.