

## اثرات تئوفیلین در بیماران سندرم X

دکتر ارشمیدس صنعتی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعی

دکتر حکیمه صادقیان، بیمارستان دکتر شریعی

### Theophylline Effects in Patients with Syndrome X

#### ABSTRACT

A role of adenosine in pathogenesis of syndrome X has recently been postulated. Previous studies suggest that aminophylline (an adenosine receptor blocker) improves exercise tolerance in this disorder. Present study was performed to examine the efficacy of theophylline in syndrome X and to determine the incidence of cardiovascular risk factors and clinical, ECG and Angiographic findings in these patients. 31 patients were studied. The first 16 patients received theophylline. Other 15 cases received placebo. Exercise tolerance test was repeated after 1-2 weeks.

Patients who received theophylline had increase in Rate-Pressure product at peak exercise and decrease in symptoms during exercise, but stage of st depression, global and peak st depression, exercise tolerance and persistence of st depression more than 3 minutes in recovery and symptoms of patients in general were not significantly different. Theophylline has a favorable effect on exercise, reduces chest pain and Rate-Pressure product at peak exercise in patients with syndrome X, but not on other variables of exercise test.

**Key Words:** Cardiac Syndrome X, Adenosine, Theophylline, Exercise test

### چکیده

نقش آدنوزین در پاتوژنز سندرم X اخیراً مطرح شده است. مطالعات قبلی مطرح ساخت که آمینوفیلین (آنتاگونیست گیرنده آدنوزین) تست ورزش را در این بیماران بهبود می‌بخشد. پژوهش حاضر با هدف بررسی شیوع ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی، یافته‌های بالینی، ECG و آنژیوگرافیک و اثر تئوفیلین در بیماران سندرم X انجام گرفته است.

۳۱ بیمار سندرم X در مطالعه وارد شدند. ۱۶ بیمار اول روی درمان تئوفیلین و ۱۵ بیمار بعد روی پلاسبو قرار گرفته بعد از ۱-۲ هفته تست ورزش تکرار شد.

بیمارانی که روی درمان تئوفیلین بودند، افزایش Rate-Pressure Product در حداکثر ورزش را نشان دادند و علامت بیماران در حین تست و St نیز کاهش یافت اما مرحله بروز افتادگی قطعه St و مجموع افتادگی قطعه St و تولاتنس تست ورزش و باقی ماندن تغییرات بیش از ۳ دقیقه در مرحله recovery، همچنین علایم بیماران تغییر بارزی نشان نداد. تئوفیلین روی درد قفسه صدری حین تست ورزش و Rate-Pressure Product در حداکثر ورزش در بیماران سندرم X دارای اثرات مفیدی است، اما روی سایر متغیرهای تست ورزش و علامت بیماران بطور کلی تأثیر بارزی ندارد.

## مقدمه

سندرم X عبارت است از درد قفسه صدري همراه با آنژیوگرافي نرمال کرونر یا بیماری خفیف عروق کرونر (تنگی های کمتر از ۵۰٪) (۱).

در عده ای از بیماران ایسکمی واقعی میوکارد وجود دارد، اختلال وازوموتور در عروق کوچک بعنوان عامل ایجادکننده ایسکمی مطرح شده است. در واقع عروق میکروواسکولار این بیماران در پاسخ به محرکهایی نظیر Atrial pacing، ورزش یا دی پیریدامول قادر به افزایش قطر نیستند و لذا ایسکمی تولید می گردد که منجر به تولید آدنوزین از ATP می گردد.

آدنوزین از طریق دو نوع رسپتور عمل می کند: A1 که در میوکارد وجود دارد و با افزایش CAMP منجر به بروز اثر اینوتروپ، در موتروپ، کرونوتروپ مثبت می گردد. و A2، که در عروق وجود دارد و از طریق افزایش آدنیلات سیکلاز منجر به گشاد شدن عروق می گردد. بنابراین آدنوزین در ایسکمی به طریق مذکور و با اثری که در Preconditioning دارد یک نقش Cardioprotective اعمال می کند، ضمن اینکه از طریق تحریک اعصاب آوران سمپاتیک، واسطه درد ایسکمی نیز می باشد.

در سندرم X نیز آدنوزین بعنوان واسطه درد مطرح شده است. اما اینکه آدنوزین علت تغییرات ایجاد شده در تست ورزش باشد و با مهار رسپتورهای آن بتوان از این تغییرات جلوگیری کرد، هنوز روشن نشده است. مطالعاتی که در مورد اثر آمینوفیلین، که از مهارکننده های غیراختصاصی رسپتورهای آدنوزین است، در بیماران سندرم X صورت گرفته است نشان می دهد که آمینوفیلین در مقایسه با پلاسبو باعث افزایش زمان تست ورزش، افزایش Rate-pressure product (RPP) در ۱ mm از ST depression و در حداکثر ورزش (۲) افزایش زمان لازم برای بروز آنژین (۳، ۴) و زمان لازم برای ۱ mm ST depression گشته (۵) اما حداکثر ST depression را تغییر نداده است (۳).

هدف این مطالعه، بررسی اثر تنوفیلین، که یکی دیگر از ترکیبات گزانتین (Xanthine) و مهارکننده غیراختصاصی رسپتورهای آدنوزین است، بر تست ورزش و علائم بیماران سندرم X است. آمینوفیلین می تواند باعث بهبود تولرانس

تست ورزش بیماران سندرم X گردد (۳) لذا ضمن اینکه می توان از ترکیبات گزانتین برای درمان بیماران سندرم X استفاده کرد، الزامی برای استفاده از این ترکیبات وجود ندارد.

## مواد و روش ها

مطالعه حاضر از دی ماه ۱۳۷۵ لغایت اسفند ماه ۱۳۷۷ در بیمارستان دکتر شریعتی تهران صورت گرفته است. ۳۱ بیمار که دارای آنژین صدري، تست ورزش مثبت و آنژیوگرافي نرمال یا بیماری خفیف عروق کرونر (با تنگی های کمتر از ۵۰٪) بودند وارد مطالعه شدند. از ۳۱ بیمار که در مطالعه وارد شدند، ۱۸ بیمار زن و ۱۳ بیمار مرد بودند. میانگین سنی گروه مورد مطالعه ۵۰ سال (زنان ۵۳ و مردان ۴۷ سال) بود. بیمارانی که Ejection Fraction (EF) کمتر از ۴۵٪ داشتند و کسانی که LVH ناشی از پر فشاری خون داشتند، از مطالعه حذف شدند. در گروه دارو یک بیمار به علت اینکه مبتلا به آنمی گشته بود از محاسبات آماری کنار گذاشته شد.

۱۶ بیمار اول روی درمان تنوفیلین mg ۲۰۰ تا ۴۰۰ روزانه قرار گرفته و ۱ تا ۲ هفته بعد تست ورزش تکرار شد. ۱۵ بیمار دوم روی درمان پلاسبو قرار گرفته و بعد از ۱ تا ۲ هفته تست ورزش تکرار شد. مطالعه Single-blind و از نوع آینده نگر بود.

۸ متغیر در تست ورزش هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که عبارت بودند از: تغییرات stage بروز depression، تغییرات حداکثر St depression در مراحل یکسان، تغییرات مجموع St depression در مراحل یکسان، تغییرات تولرانس تست ورزش، تغییرات علامت حین تست، RPP بعد از درمان، باقی ماندن St depression بیش از ۳ دقیقه در مرحله recovery و تغییرات آن بعد از درمان، تغییرات حداکثر workload و فراوانی بهبود یافتن بیماران بعد از درمان.

همخوانی (matching) دو گروه قبل از درمان با t-test بررسی شد و مقادیر اولیه ۷ متغیر در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. تنها متوسط های max workload دو گروه متفاوت بودند.

برای تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون های آلو دقیق فیشر و در بعضی موارد آزمون غیرپارامتری Wilcoxon استفاده شد.

## یافته‌ها

از ۱۶ بیماری که روی درمان توفیلین قرار داشتند، ۷ بیمار قبل از درمان حین تست علامت داشتند. بعد از درمان، ۴ بیمار فاقد علامت حین تست شدند. در حالیکه از ۱۵ بیمار گروه دارونما ۸ بیمار قبل از درمان حین تست علامت دار بودند که بعد از درمان، در ۷ بیمار علامت باقی مانده بود. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ( $P < 0/05$ ).

همانگونه که در جدول ۱ آمده است، RPP بعد از درمان در گروه دارو افزایش نشان داد که نسبت به تغییرات آن در گروه دارونما اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ).

۲ بیمار که هر دو مرد بودند بلاک شاخه‌ای چپ (LBBB) داشتند، هیچ یک از بیماران دارای LBBB فشار خون نداشتند. همچنین LBBB در هیچیک از زنان دیده نشد.

۲۰ بیمار دارای درد قفسه صدی تپیک بودند. معیار تپیک بودن درد، ارتباط آن با فعالیت و محل آن بود و پاسخ به TNG زیربانی بصورت مجزا مورد ارزیابی قرار گرفت. ۶ مرد و ۱۴ زن درد قفسه صدی تپیک داشتند. در ۱۷ بیمار (۵ مرد و ۱۲ زن) درد به TNG زیربانی پاسخ داد.

از ۱۲ بیمار زن که کله‌تروپول اندازه‌گیری شده بود، در ۱۱ نفر کله‌تروپول بالا بود. از ۱۱ بیمار مرد که کله‌تروپول اندازه‌گیری شده بود ۳ بیمار دارای کله‌تروپول بالا بودند.

از ۱۰ بیمار زن و ۱۰ بیمار مردی که تری‌گلیسیرید آنها اندازه‌گیری شده بود، به ترتیب ۵ و ۳ مورد دارای تری‌گلیسیرید بیش از ۲۰۰ بودند.

۵ بیمار دیابتیک (۴ زن و ۱ مرد) و ۹ بیمار مبتلا به پرفشاری خون (۲ مرد و ۷ زن) بودند.

بطور کلی شیوع کله‌تروپول بالا، تری‌گلیسیرید بالا، دیابت و پرفشاری خون در زنان سندرم X بیشتر از مردان سندرم X بود. از ۱۸ زن، ۱۵ زن یائسه بودند.

T inversion در لیدهای V2-V6 ۴ بیمار (همگی زن) و لیدهای Q, V1, V2 ۳ بیمار (۲ زن و ۱ مرد)، T flat در ۳ بیمار (همگی زن) و افتادگی قطعه St (St depression) در لیدهای تحتانی V2-V6 ۱ بیمار زن، شایع‌ترین تغییرات ECG بودند.

۲۳ بیمار فاقد تغییرات غیراختصاصی ST-t و ۸ بیمار زن واجد آن بودند.

از ۶ بیماری که اسکن تالیوم یا sestamibi انجام داده بودند، ۴ بیمار دارای اسکن مثبت بودند.

۱۵ بیمار عروق کرونر کاملاً نرمال و فاقد نامنظمی، باریک بودن (diminutive)، اکتازی، تنگی‌های کمتر از ۵۰٪ جریان خون آهسته در رگ (slow run off) داشتند. از این تعداد ۱۱ نفر زن بودند.

جدول ۱- Rate-pressure product قبل و بعد از درمان، در دو گروه شاهد و کنترل

گروه درمانی	RPP قبل از درمان (mmHg × beats/min)	RPP بعد از درمان (mmHg × beats/min)
گروه دارو	۲۸۴۱/۳۳	۳۱۷۹۶/۱۰۰
گروه پلاسبو	۲۵۶۲۹/۳۳	۲۸۲۹۶/۶۷

تنگی (کمتر از ۵۰٪) شایع‌ترین ضایعه عروقی (۸ بیمار) و LAD (بیمار) شایع‌ترین رگ تنگ بود. پس از تنگی، باریک بودن (۷ بیمار)، بیشتر در RCA (۶ بیمار)، شایع‌ترین ضایعه عروقی بود.

۳ بیمار دارای عروق نامنظم (در یک بیماری همراه اکتازی و جریان خون آهسته یا slow run off) و ۲ بیمار دارای جریان خون آهسته در عروق کرونر یا (slow run off) بوده‌اند.

تمام ضایعات عروقی در مردان شایع‌تر بود بجز جریان خون آهسته که در زنان شایع‌تر بود.

از ۹ بیماری که دارای تغییرات ECG بودند، ۴ بیمار دارای عروق کرونر نرمال و ۵ بیمار دارای ضایعات کرونر بودند. نیمی از بیماران با اسکن مثبت، دارای ضایعات عروقی و نیمی دارای عروق کرونر نرمال بودند.

۲۱ بیمار در تست ورزش به Target Heart Rate (THR) رسیدند.

۲ بیمار زن دارای سندرم X متابولیک، شامل مقاومت به انسولین، افزایش انسولین در خون و دیابت همراه با dyslipidemia و پرفشاری خون و چاقی شکمی، بودند.

## بحث

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تثوفیلین بر روی علامت حین تست ورزش و RPP تأثیر دارد.

Edmin و همکارانش ۸ بیمار سندرم X را بصورت Cross-over و double-blind روی درمان آمینوفیلین تزریقی و نرمال سالین قرار داده تست ورزش را پس از هر دوره درمانی تکرار کردند (۲). آنها تفاوت تغییرات دو متغیر RPP و تولرانس تست برحسب دقیقه در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار یافتند.

نتایج پژوهش حاضر نیز اثر تثوفیلین بر RPP را تایید می‌کند. در مطالعه ما تولرانس تست برحسب دقیقه مورد ارزیابی نبود، بلکه بر اساس دو متغیر Max workload رسیدن به THR، تولرانس اندازه‌گیری می‌شد. در متغیر Max workload بین دو گروه شاهد و کنترل از نظر آماری همخوانی وجود نداشت. اما در متغیر رسیدن به THR که با احتمال بیش از ۹۵٪ همخوانی بین دو گروه وجود داشت، تأثیر دارو از نظر آماری معنی‌دار نبود.

Inobe و همکارانش نشان دادند که تزریق آمینوفیلین در بیماران سندرم X باعث افزایش زمان لازم برای بروز St depression می‌گردد (۵). در مطالعه ما، stage بروز St depression مطرح بود، نه زمان برحسب دقیقه. چون هر stage در روش bruce، ۳ دقیقه است و بنابراین دقت اندازه‌گیری کاهش می‌یابد. در یک مطالعه Cross-over، double blind دیگر، ۱۰ بیمار سندرم X ۳ هفته روی درمان

آمینوفیلین خوراکی و ۳ هفته روی درمان پلاسبو قرار داده شدند و تست ورزش تکرار شد (۳). محققین افزایش زمان شروع آنژین در گروه درمان را گزارش نمودند. در مطالعه ما نیز علامت حین تست با آمینوفیلین بهبود نشان داد.

در مطالعه مذکور حداکثر St depression با آمینوفیلین تفاوت قابل ملاحظه‌ای نکرد که نتیجه مشابه مطالعه ماست. در مقاله دیگری نتایج بررسی اثرات متفاوت مصرف حاد آمینوفیلین و نیتروگلیسرین روی ظرفیت ورزش در بیماران سندرم X گزارش شده است (۴). پژوهشگران زمان لازم برای بروز آنژین و آستانه ایسکمی را مورد بررسی قرار دادند که هر دو با مصرف آمینوفیلین خوراکی افزایش نشان دادند. همچنانکه ذکر شد، در مطالعه ما علامت حین تست با مصرف تثوفیلین بهبود یافت، اما آستانه ایسکمی، که برحسب مرحله stage بروز St depression در بررسی شد، دلت کمتری نسبت به زمان بروز ایسکمی برحسب دقیقه داشت.

اشکالی که به مطالعه ما وارد است در مورد نحوه مطالعه است که Cross-over و double blind نیست. همچنین پیشنهاد می‌گردد که در تحقیقات بعدی تنها بیمارانی که دارای عروق کرونر نرمال یا (diminutive) هستند وارد مطالعه گردند. در ضمن با توجه به ماهیت هتروژن سندرم X و تقسیم‌بندی اخیر که آنها را در سه گروه کلی ایسکمی، فشار خون و کاردیومیوپاتی قرار می‌دهند، پیشنهاد می‌شود که اثر داروها در هر گروه بصورت مجزا مورد بررسی قرار گیرد.

## منابع

- 1- Papanicolaou M, Califf R, Haltky M, Mckinnis R, Harrell F, Mark D, et al. Prognostic implications of angiographically normal and insignificantly narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1181-7.
- 2- Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll cardiol* 1989; 14: 1150-30.
- 3- Elliott PM, Kryzowska Dickinson K, Calvino R, Hann C, Kaski JC. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (Cardiac Syndrome X). *Abstract. Heart* 1997 Jun; 77: 6523-6.
- 4- Radice M, Guidici V, Pnsineri E, Breggi L, Nicoli T, Peci P, et al. Different effects of acute administration of aminophylline and

nitroglycerin on exercise capacity in patients with syndrome X. *abstract. Am J Cordial* 1996 Jul; 78(1): 88-92.

- 5- Inobe Y, Kugiyama K, Kawano H, Okumura K, Tomiguchi S, Tsuji A, Kojima A, Takahashi M, Uasue H. Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X: Assessment with coronary hemodynamic measurements and thallium 210 myocardial single-photon emission computed tomography. *Abstract. J Am Coll cardiol* 1996 oct; 28(4): 890-6
- 6- Alexander R, Schlant R, Fuster V, Hurst's *The Heart*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill. 1998.
- 7- Braunwald E. *Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1998.
- Braunwald E. *Heart disease*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders. 1994.