

تأثیر همودینامیک کاپتوپریل روی شانت چپ به راست در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن

دکتر غفور سلگی*؛ دکتر زهرا جلیلی*؛ دکتر معصومعلی معصومی**؛ دکتر فریدون سبزی***؛
دکتر میترا همتی***

چکیده:

سابقه و هدف: سوراخ بین دو بطن از شایع‌ترین بیماری‌های مادرزادی قلبی در نزد کودکان است. در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ، عفونت‌های مکرر تنفسی، نارسایی احتقانی قلب، اختلال رشد و نمو و درازمدت افزایش فشار شریان ریوی از مشکلات عمده هستند. همه این مشکلات به علت شانت بالای چپ به راست ایجاد می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر همودینامیک کاپتوپریل در کاهش میزان شانت چپ به راست در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه نیمه تجربی ۲۰ بیمار با سن $2/8 \pm 6/5$ سال شامل ۱۵ پسر و ۵ دختر مورد مطالعه قرار گرفتند. از طریق یک روش جدید اکو کاردیوگرافیک نسبت مقدار خون وارد شده به بستر عروق ریوی به مقدار خون وارد شده به بستر عروق سیستمیک (QP/QS) قبل و بعد از تجویز کاپتوپریل اندازه‌گیری شد. کاپتوپریل با دوز ۳ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت به صورت خوراکی و به مدت سه روز در سه دوز منقسم روزانه تجویز شد. برای آنالیز یافته‌ها از pair T-test/ استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه QP/QS از $2/4 \pm 0/59$ قبل از درمان به $1/7 \pm 0/46$ بعد از درمان کاهش یافت ($P < 0/001$). فشار خون از $(70 \pm 10) / (104 \pm 12)$ میلی‌متر جیوه قبل از درمان به $(53 \pm 7) / (83 \pm 9)$ میلی‌متر جیوه بعد از درمان کاهش یافت ($P < 0/001$).

بحث: این مطالعه نشان می‌دهد که کاپتوپریل می‌تواند میزان شانت چپ به راست را در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ به طور قابل توجهی کاهش دهد؛ لذا تصور می‌شود که استفاده دراز مدت از این دارو ممکن است باعث کاهش علائم بالینی در نزد بیماران گردد و نیاز به عمل جراحی را به تأخیر اندازد.

کلیدواژه‌ها: سوراخ بین دو بطن، شانت چپ به راست، کاپتوپریل.

* فوق تخصص قلب کودکان مرکز تحقیقاتی، آموزشی و درمانی قلب و عروق امام علی (ع).

** فوق تخصص جراحی قلب و عروق مرکز تحقیقاتی، آموزشی و درمانی قلب و عروق امام علی (ع).

*** متخصص کودکان و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه.

* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار شهید بهشتی، جنب دانشگاه علوم پزشکی، بیمارستان امام علی (ع)، تلفن: ۰۸۳۱-۸۳۷۰۲۵۲.

مقدمه :

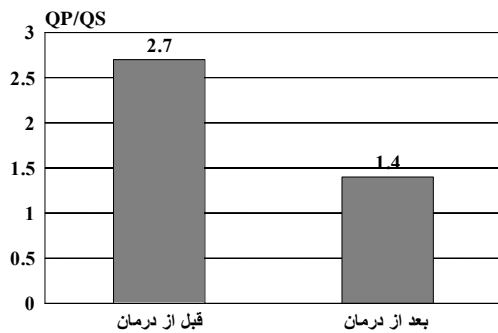
سوراخ بین دو بطن شایع ترین بیماری مادرزادی قلبی در نزد کودکان است (۱). گرچه سوراخ های بین دو بطن اکثراً کوچک هستند و در طول دو سال اول زندگی خودبه خود بسته می شوند، با این حال تعدادی از کودکان با سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ نیازمند مراقبت مستمر می باشند (۲).

این بیماران به علت جریان خون ریوی بالا در طول دو سال اول زندگی مستعد عفونت های مکرر ریوی، نارسایی قلبی و کاهش رشد هستند (۳). اگر این بیماران کنترل نگردند، در درازمدت فشار شریان ریوی آن ها بالا رفته و به سندروم ایزنمنگر مبتلا می گردند (۴). گرچه در سوراخ بین دو بطن با اندازه کوچک، میزان شانت چپ به راست وابسته به اندازه سوراخ است، در سوراخ های بزرگ، عوامل مؤثر، مقاومت عروق ریوی و سیستمیک می باشند (۵). در حال حاضر برای درمان این بیماران و کنترل عوارض ناشی از شانت چپ به راست از داروهای اینوتروپ مثبت مثل دیگوکسین استفاده می شود (۶ و ۷)، با وجود اینکه مطالعات بعدی نشان داد که داروهای اینوتروپ مثبت نمی توانند علائم بالینی ناشی از شانت چپ به راست را کاهش دهند (۸ و ۹)، ولی با کاهش مقاومت عروق سیستمیک و یا افزایش مقاومت عروق ریوی این امکان وجود دارد که بتوان از میزان شانت چپ به راست، کاست. با توجه به این دیدگاه از داروهای کاهش دهنده پس بار قلب مثل نیتروپروساید و هیدرالازین در درمان این بیماران استفاده شده است که نتایج ثابت و یکنواختی گزارش نگردیده است (۱۰ و ۱۱). همچنین در درمان این

بیماران از داروهای مهارکننده تبدیل آنژیوتنسنین استفاده شده است (۱۲ و ۱۳) و این مطالعات نشان داده اند که این داروها باعث کاهش علائم بالینی نارسایی قلبی در نزد بیماران می شوند. تصور بر این است که این داروها از طریق کاهش شانت چپ به راست و کاهش نسبت QP/QS تأثیرات خود را اعمال می نمایند (۱۴-۱۶)، لذا با توجه به موارد ذکر شده در این مطالعه اثر کاپتوپریل روی میزان شانت چپ به راست و QP/QS مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها:

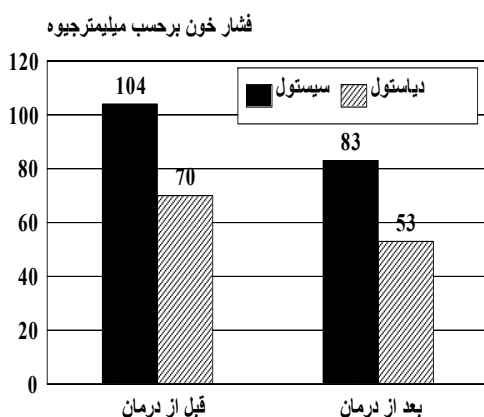
در این مطالعه نیمه تجربی از میان بیماران بستری در بیمارستان قلب امام علی (ع) کرمانشاه در فاصله مهر ماه ۱۳۷۸ تا اسفند ۱۳۷۹ در طول یک سال و نیم تعداد ۲۰ بیمار با سن $2/8 \pm 6/5$ سال شامل ۱۵ پسر و ۵ دختر با تشخیص سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ انتخاب شدند. معیارهای نشان دهنده سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ در بین بیماران شامل: قلب هیپردینامیک در معاینه، کاردیومگالی در عکس سینه، بزرگی دهلیز چپ، بطن چپ و یا هر دو بطن در الکتروکاردیوگرافی بوده است. با توجه به موارد فوق وقتی مطمئن شدیم سوراخ بین دو بطن از نوع متوسط تا بزرگ می باشد، متغیرهای ضربان قلب، فشارخون و نسبت QP/QS را قبل و بعد از تجویز کاپتوپریل مورد بررسی قرار دادیم. برای اندازه گیری نسبت QP/QS از یک روش جدید اکوکاردیوگرافی استفاده نمودیم (۱۷). اکوکاردیوگرافی توسط یک اکوی داپلر وینگمد مدل CFM 800 & CFM 800SV ساخت کشور نروژ انجام شد.



نمودار ۱- تغییرات QP/QS در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ قبل و بعد از تجویز کاپتوپریل.

بزرگ مورد بررسی قرار گرفت. همچنین تأثیرات در فشار خون و ضربان قلب بررسی گردید.

در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ، کاپتوپریل میزان QP/QS را از 2 ± 0.59 قبل از درمان به 1.7 ± 0.46 بعد از درمان کاهش داد ($P < 0.001$) (نمودار ۱). فشار خون بیماران از میزان $(70 \pm 10) / (104 \pm 12)$ میلی متر جیوه قبل از درمان به $(53 \pm 7) / (83 \pm 9)$ میلی متر جیوه بعد از درمان کاهش یافت ($P < 0.001$). این کاهش فشار خون از نظر بالینی اهمیت مهمی نداشت (نمودار ۲).



نمودار ۲- تغییرات QP/QS در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ قبل و بعد از تجویز کاپتوپریل.

در نمای Apical Four Chamber هنگامی که پرتو دستگاه روی فلوی دریچه میترال قرار می گرفت، جریان خون عبوری از میترال اندازه گیری شد و سپس اینتگرال جریان خون سه مرتبه محاسبه و میانگین گرفته شد. در نمای Supra Sternal Notch نیز جریان خون آئورت اندازه گیری و سپس اینتگرال جریان سه مرتبه محاسبه و میانگین گرفته شد. سپس نسبت QP/QS از روی فرمول زیر محاسبه گردید:

$$QP/QS = (m fvi / AO fvi \times 1.6) - 0.1$$

سپس کاپتوپریل به شرح ذیل برای بیماران تجویز گردید: در روز اول دارو با دوز پایین 0.51 mg/kg/day شروع گردید، چرا که این دارو به دوز یکسان تأثیرات متفاوتی در نزد بیماران مختلف ایجاد می کند (۱۸). در صورت عدم افت فشار خون و یا بروز علائم بالینی مهم، دارو به مدت سه روز و با دوز 3 mg/kg/day و در سه دوز منقسم تجویز گردید. طی این مدت علائم بالینی، ضربان قلب و فشار خون بیمار هر ۸ ساعت و قبل از تجویز دوز بعدی کنترل می گردید. بعد از روز چهارم نسبت QP/QS مجدداً براساس فرمول مذکور اندازه گیری شد. در این مطالعه رضایت از والدین بیماران گرفته شد. برای بررسی اثر کاپتوپریل بر شانت چپ به راست در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن از Pair T.test استفاده شد.

یافته ها :

در این مطالعه اثر کاپتوپریل بر شانت چپ به راست در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن متوسط تا

در مطالعه دیگری در سال ۱۹۸۲ توسط Beekman و همکارانش اثر هیدرالازین که یک داروی دیگر کاهش دهنده پس بار قلب است روی ۷ بیمار مبتلا به سوراخ بین دو بطن بزرگ بررسی گردید. آن‌ها نشان دادند که هیدرالازین با کاهش مقاومت عروق سیستمیک باعث کاهش شانت چپ به راست و در نتیجه کاهش میزان QP/QS می‌گردد (۱۱).

همین محقق در سال ۱۹۸۱ از داروی دیگر کاهش دهنده پس بار قلب به نام نیتروپروساید استفاده نمود و مشاهده کرد که این دارو با کاهش مقاومت هر دوی عروق سیستمیک و ریوی باعث افزایش میزان شانت چپ به راست و افزایش QP/QS می‌گردد (۷).

برعکس نیترو پروساید و داروهای متسع کننده عروقی دیگر که تأثیرات گشادکنندگی بر هر دو بستر عروق سیستمیک و ریوی دارند، مهارکننده‌های آنژیوتنسین (ACD inhibitors) فقط مقاومت عروق سیستمیک را کاهش می‌دهند و اثر مهمی بر مقاومت عروق ریوی ندارند (۱۹).

Kimball و همکارانش در یک مطالعه در سال ۱۹۹۱ روی ۱۹ بیمار مبتلا به بیماری قلبی ثانویه به شانت چپ به راست نشان دادند علی رغم اینکه دیگوکسین به عنوان یک داروی اینوتروپ مثبت باعث افزایش قدرت انقباضی قلبی در بطن می‌گردد، تأثیری در کاهش میزان شانت چپ به راست ندارد و لذا علائم بالینی بیماری را کاهش نمی‌دهد (۲۰).

در ضمن از آنجا که کاپتوپریل یک داروی مورد مصرف برای کاهش فشار خون در نزد بیماران مبتلا

فشار خون و ضربان قلب در نزد ۱۷ بیمار بررسی می‌گردید. ضربان قلب بیماران متغیر بود و از نظر بالینی مهم نبود.

بحث :

این مطالعه نشان می‌دهد که کاپتوپریل "که یک مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتنسین خوراکی می‌باشد" با مکانیسم کاهش مقاومت عروق سیستمیک می‌تواند باعث کاهش میزان شانت چپ به راست در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن با اندازه متوسط تا بزرگ گردد.

Shaddy و همکارانش در سال ۱۹۸۸ (۱۳)، Shaw و همکارانش در سال ۱۹۸۸ (۱۴)، Dahlstrom و همکارانش در سال ۱۹۸۹ (۱۵) و Stengo در سال ۱۹۸۹ (۱۶) به ترتیب اثر کاپتوپریل را روی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ثانوی به سوراخ بین دو بطن متوسط تا بزرگ مطالعه کردند. آن‌ها مشاهده نمودند که علائم بالینی این بیماران کاهش می‌یابد و تصور می‌کردند که این کاهش علائم بالینی ثانویه به کاهش شانت چپ به راست در سطح سوراخ بین دو بطن مربوط می‌باشد.

در یک مطالعه اثر انالاپریل که یک مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتنسین دیگری است، به صورت دوز واحد وریدی روی بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب ثانویه به سوراخ بین دو بطن بررسی شد و نشان داده شد که آنالاپریل باعث کاهش میزان QP/QS می‌گردد. این مطالعه تأییدکننده مطالعه حاضر می‌باشد (۸).

به راست را کاهش دهد، می‌تواند در کاهش این عوارض نیز تاثیر مثبت داشته باشد. ما در این مطالعه نشان دادیم که کاپتوپریل با کاهش نسبت QP/QS از میزان شانت می‌کاهد و در نزد این بیماران مفید می‌باشد. با استفاده از این دارو و کنترل عوارض بیماری نیاز به اقدامات تهاجمی به تأخیر می‌افتد و به بیماران فرصت بیشتری داده می‌شود تا شاید طی این مدت اندازه سوراخ کوچک‌تر گردد و نیاز به عمل جراحی پیدا نکنند و یا در صورت نیاز به عمل جراحی کودک موقعیت مطلوب‌تری از نظر رشد و نمو پیدا نماید و عوارض ناشی از جراحی به حداقل برسد.

به افزایش فشار خون است، بیماران را از لحاظ افت فشار خون مورد بررسی قرار دادیم. با توجه به اینکه دوز به‌کار برده شده در این بیماران کمتر از دوز درمانی توصیه شده برای کاهش فشار خون بود، ما شاهد یک کاهش خفیف در فشار خون بیماران بودیم که از نظر بالینی اهمیت نداشت. با توجه به مراتب فوق این طور به نظر می‌رسد که در بیماران مبتلا به سوراخ بین دو بطن میزان شانت چپ به راست باعث بروز علائم بالینی و عوارض متنوع از جمله نارسایی قلب، عفونت‌های مکرر ریوی و افزایش فشار شریان ریوی می‌گردد. در نتیجه اقدامات درمانی که بتواند میزان شانت چپ

References:

1. Forest H, George C, and Thomas A. Moss heart disease in infant, children and adolescents. Vol 1, 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins Awaverly; 2001, P. 636-650 .
2. Garson A, Bricker T, Fisher D. The science and practice of pediatric cardiology. Vol 1, 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins Awaverly; 1998, P. 1307-1340 .
3. Coron P, et al. Natural history of ventricular septal defect: A study involving 790 cases. Circulation 1977; 55: 908.
4. Haworths SG, Sauer U, Buhlmeyer K. Development of pulmonary circulation in ventricular septal defect: a quantitative structural study. Am J Cardio, 1977; 781-788.
5. Van hare GF, Soffer LJ, Sivakoff M. Twenty five year experience with ventricular septal defect in infant and children. Am Heart J, 1987; 114:606-614.
6. Bruce S, James A, William J. Reappraisal of digitalis in infant with left to right shunts and heart failure. J Pediatrics 1985; 106:66-68.
7. Rabert D, Paul S. A reappraisal of digitalis for infant with left to right shunt and heart failure. J Pediatrics, 1978; 92:868-870.

8. Berman W, Yabek S, Dillon T. Effect of digoxin in infant with a congenital state due to a VSD. *N Engl J Med* 1983; 308: 383-386.
9. William Berman JR, Steven M, Terrence D. Effect of digoxine in infant a congested circulatory state due to a ventricular septal defect. *N Engl J Med* 1983; 308: 363-366.
10. Beekman RH, Rocchini AP, Rosenthal A. Hemodynamic effect of nitroprosside in infant with large ventricular septal defect. *Circulation* 1981; 64:553-558.
11. Beekman RH, Rocchini AP, Rosenthal A, Hemodynamic effect of hydralazine in infants with a large ventricular septal defect. *Circulation* 1982; 65(3):523-8.
12. Karen S, Martha A, Carlos A. Acute hemodynamic effect of converting enzyme inhibition in infant with congestive heart failure. *J Pediatric* 1990; 117: 668-670.
13. Shaddy RE, Teitel DF, Brett C. Short-term hemodynamic effects of captopril in infants with congestive heart failure. *Am J Dis Child* 1988 Jan; 142(1):100-5.
14. Shaw NJ, Wilson N, Dickinson DF. Captopril in heart failure secondary to a left to right shunt. *Arch Dis Child* 1988 Apr; 63(4):360-3.
15. Dahlstrom U, Karlberg BE. Short and long-term effects of treatment with low dose captopril in patients with severe congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14(Suppl 2):231S-235S.
16. Stengo L, Pocock WA, Flax H, Stein M, Barlo JB. Long –term catopril therapy in severe refractory congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14(Suppl 2):203S-208S.
17. Ghafurian S, Mehranpoor M, Shakibi JG. A simplified method to estimate QP/QS by doppler in children with VSD. *J Med Council Islamic Republic Iran*. In press.
18. Scammell AM, Arnold R. The effect of the first dose of captopril on blood pressure in infants in heart failure. *Int J Cardiol* 1989 Mar; 22(3):377-9.
19. Goll HM, Nyhan OP, Geller HS. Pulmonary vascular response to angiotensin II and captopril in conseious dogs. *J Applphysiol* 1986; 61:1552-1559.
20. Kimball TR, Daniels SR, Meyer RA, Hannon DW, Tian J, Shukla R, Schwartz DC. Effect of digoxin on contractility and symptoms in infants with large ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1991 Nov; 68(13):1377-82.