

اثر EDTA بر آترو اسکلروز عروق کرونر و عملکرد بطن چپ

ساسان طیبیان (M.D.) * اسداله محسنی (M.D.) * فرزاد جلالی (M.D.) **

چکیده

سابقه و هدف: بیماری‌های عروق کرونر از مهم‌ترین علل مرگ و میر در تمام دنیا است. تلاش برای کنترل این بیماری از اولویت‌های اصلی سازمان بهداشت جهانی و وزارت بهداشت و درمان تمامی کشورها است. این مطالعه نیز به منظور بررسی اثر Ethylenediamin Tetra acetic Acid (EDTA) بر فرایند آترواسکلروز عروق کرونر در بیمارستان قلب شهید رجایی تهران طراحی و به انجام رسید.

مواد و روش‌ها: مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی صورت گرفت. بیماران کرونری که نامزد مناسبی برای بازسازی مکانیکی عروق (Revascularization) نبودند، وارد مطالعه شدند. داده‌های زیر قبل و بعد از یک دوره درمانی سه ماهه ثبت شد: وضعیت دموگرافیک، وضعیت بالینی (Functional class)، نتیجه آزمون ورزش، اکوکاردیوگرافی و آنژیوگرافی کرونر. در هر دوره درمان، ۲۵ مورد انفوزیون، به صورت هفته‌ای ۲ تزریق به انجام رسید. در نهایت با استفاده از آزمون Paired T test MC nemar میانگین‌ها قبل و بعد از درمان، مقایسه شد.

یافته‌ها: از ۱۴ بیمار که تحت مطالعه قرار گرفتند (با توجه به گرانی دارو و مشکل تهیه دارو در ایران و آنژیوگرافی بعد از اتمام دارو، تعداد بیماران مورد مطالعه محدود می‌باشد)، هیچ عارضه مهم دارویی دیده نشد. اثر EDTA بر وضعیت بالینی بیماران، کسر جهشی بطن چپ (LVEF) مفید و معنی‌دار تلقی گردید ($P < 0.05$)، در حالی که علی‌رغم اثرات مثبت این دارو بر ظرفیت تحمل آزمون ورزش، شدت آنژیوگرافیک تنگی عروق کرونری و distal run-off بعد از تنگی به لحاظ آماری، این اثرات، قابل توجه تلقی نشد.

استنتاج: مطالعه حاضر نشان می‌دهد استفاده از EDTA می‌تواند در بهبود وضعیت بالینی در بیماران شدید کرونری که در آن‌ها شرایط انجام بازسازی عروق به صورت مکانیکی مهیا نیست، موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری عروق کرونر، آترواسکلروز، EDTA

مقدمه

ویژه‌ای برخوردار است (۲،۱). سن معمول وقوع آن معمولاً دهه پنجم تا هفتم زندگی است که سن حرفه‌ای را تشکیل می‌دهد. این بیماری در رأس علل مرگ و میر در

یکی از علل مرگ در جوامع مختلف، بیماری عروق کرونر می‌باشد. این بیماری به لحاظ شیوع و نیز به دلیل زمان بیماری و محدوده سنی بروز آن از اهمیت

✉ ساری: راه‌آهن، مرکز آموزشی درمانی فاطمه زهرا

* فوق تخصص قلب و عروق اعضای هیئت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ تصویب: ۸۳/۱۲/۲۵

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۵/۱۷

تاریخ دریافت: ۸۲/۱۰/۲۱

مکانیکی (پیوند کرومر و یا آنژیوپلاستی عروق کرومر) نبودند و یا خود تمایلی به انجام آن نداشتند، می‌شد. معیارهای حذف (Exclusion Criteria) در این مطالعه عبارت بودند از نارسایی کلیوی، سابقه حادثه حاد مغزی اخیر، مصرف داروهای ضد انعقادی، کسر جهشی بطن چپ کم‌تر از ۳۰ درصد، سن بالای ۷۰ سال و بیماران دچار هیپرلیپیدمی ایزوله. براساس منابع موجود و با توجه به گرانی دارو و مشکل تهیه دارو در ایران و آنژیوگرافی بعد از اتمام دارو، تعداد بیماران مورد مطالعه محدود می‌باشد (۱۹ تا ۲۲). بدین ترتیب ۱۴ بیمار انتخاب شدند. پس از انتخاب بیماران واجد شرایط، از همگی موافقت نامه کتبی اخذ شد و قبل از شروع درمان، داده‌های دموگرافیک، وضعیت بالینی بیمار، نتیجه آزمون ورزش، اکوکاردیوگرافی و آنژیوگرافی کرومر در فرم‌های از پیش تنظیم شده، ثبت شد. مجدداً پس از تکمیل دوره درمان، اطلاعات فوق‌الذکر در فرم شماره ۲ وارد شد. طول دوره درمان برای هر بیمار ۳ ماه بود. ضمناً برای تمامی بیماران درمان متداول آنتی‌ایسکمیک انجام شد. در طول دوره درمان برای هر نفر ۲۵ مورد انفوزیون به صورت هفته‌ای دو نوبت و هر نوبت ۵-۴ ساعت تجویز شد. درمان مطابق پروتکل شناخته شده ACAM^۱ تنظیم شد. در طول دوره درمان، بیماران از مصرف زیاد چربی و مواد نشاسته‌ای منع شدند و میوه‌جات و سبزیجات بیش‌تری مصرف می‌کردند. به علت تخلیه ذخایر روی، به همه بیماران روزانه یک کپسول روی داده شد. بیماران از مصرف زیاد قهوه، چای و کولا منع شده و به همه توصیه شد روزانه ۸-۶ لیوان آب مصرف کنند. پس از جمع‌آوری داده‌ها و تجزیه و تحلیل آن‌ها، از آزمون Paired T-test MC nemar برای مقایسه میانگین‌ها قبل و بعد از درمان استفاده شد و $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

کشورهای پیشرفته و نیز کشور ما ایران قرار دارد (۱ تا ۴) درمان‌های رایج این بیماری نظیر درمان‌های دارویی، آنژیوپلاستی، لیزر درمانی و حتی عمل پیوند عروق کرومر، غالباً نقش نگهدارنده دارند و بر روی فرایند کلی بیماری اثر گذار نیستند. از این‌رو محققین همواره در پی دستیابی به روش‌هایی هستند که بر روند پیشرفت بیماری اثر کرده و آن‌را کند یا متوقف سازد.

Ethy lene Diamine Tetra acetic Acid(EDTA)

دارویی است که در اواخر دهه ۱۹۳۰ در آلمان ساخته شد و در سال ۱۹۵۲ جهت مسمومیت‌زدایی سرب و فلزات سنگین در موقعیت‌های حاد مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۱۹۶۰ دکتر kitchell از آن در درمان آترواسکلروز عروق کرومر استفاده کرد (۵). طبق بعضی از بررسی‌های به عمل آمده، استفاده از EDTA می‌تواند در پسرفت ضایعات کرومری، کاروتید و حتی عروق محیطی مفید واقع شود (۶ تا ۱۶). هر چند مطالعات انجام شده در دهه ۱۹۶۰ تا ۱۹۸۰ استفاده از آن‌را در درمان بیماری‌های آترواسکلروز عروق کرومر مورد تأیید قرار ندادند (۵، ۱۷، ۱۸).

لذا با توجه به این که مطالعات مختلف نتوانستند به طور قاطع اثرات دارویی مذکور را روی عروق قلبی و قدرت انقباضی قلب بیان کنند، بررسی دقیق اثرات دارو بر روی عروق قلبی، تحمل آزمون ورزش، توانایی فعالیت و قدرت انقباضی قلب ضروری به نظر می‌رسد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی به انجام رسید. معیارهای ورود به این مطالعه (Inclusion-Criteria) شامل بیماران علامت‌دار مبتلا به بیماری شدید عروق کرومر که نامزد مناسبی برای بازسازی عروق به صورت

1. American College for advancement in medicine

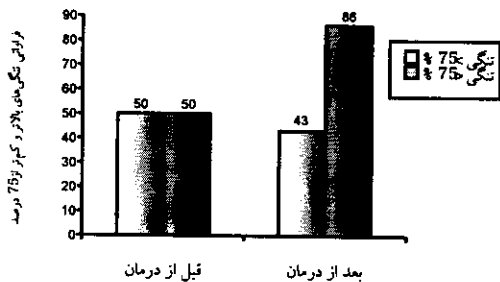
یافته‌ها

جدول شماره ۳: اثر درمان با EDTA بر کسر جهشی بطن چپ (LVEF) در بیماران در جریان ونتریکولوگرافی

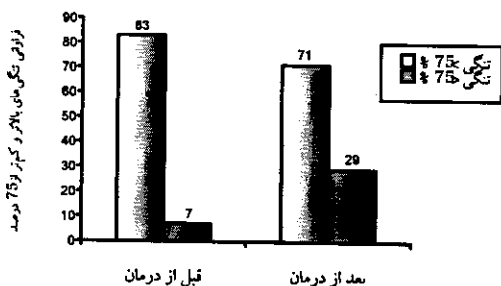
شرایط / LVEF	قبل از درمان تعداد (درصد)	بعد از درمان تعداد (درصد)
کسر جهشی ضعیف*	۱۱ (۷۹)	۷ (۵۰)
کسر جهشی خوب**	۳ (۲۱)	۷ (۵۰)
جمع	۱۴ (۱۰۰)	۱۴ (۱۰۰)

* Poor FC = LVEF = 30%-45%
** Good FC = LVEF > 45%

اثرات درمانی EDTA بر شدت تنگی و off distal run عروق کرونر در نمودارهای شماره ۱ تا ۶ ترسیم شده است.



نمودار شماره ۱: اثر EDTA بر شدت تنگی LAD در ۱۴ بیمار



نمودار شماره ۲: اثر EDTA بر شدت تنگی LCX در ۱۴ بیمار

در ۱۴ بیمار درمان شده، هیچ‌گونه عارضه مهم دارویی مشاهده نشد. اثر درمان بر وضعیت بالینی بیماران (Functional class FC) جدول شماره ۱ ارائه شد.

جدول شماره ۱: اثر درمان با EDTA بر وضعیت بالینی (Functional class FC) بیماران.

وضعیت بالینی	قبل از درمان تعداد (درصد)	بعد از درمان تعداد (درصد)
ضعیف (FC: III/IV)*	۹ (۶۴)	۲ (۱۴)
خوب (FC: I/II)**	۵ (۳۶)	۱۲ (۸۶)
جمع	۱۴ (۱۰۰)	۱۴ (۱۰۰)

* Poor FC=FCIII / IV New york Heart Association.
** Good FC=FCI / II New york Heart Association.

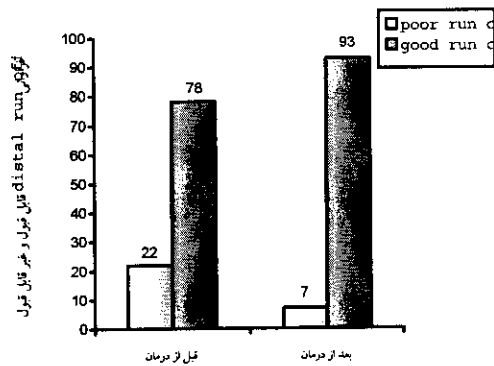
همان‌طور که مشاهده می‌شود به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری بین قبل و بعد از درمان در بهبود وضعیت بالینی بیماران مشاهده می‌شود ($P < 0.05$). در جدول شماره ۲ ظرفیت تحمل آزمون ورزش ارایه شده است.

جدول شماره ۲: اثر درمان با EDTA بر افزایش ظرفیت تحمل آزمون ورزش بیماران

وضعیت آزمون ورزش	قبل از درمان تعداد (درصد)	بعد از درمان تعداد (درصد)
پر خطر (High-risk)	۱۲ (۸۶)	۱۰ (۷۱)
کم خطر (Low-risk)	۲ (۱۴)	۴ (۲۹)
جمع	۱۴ (۱۰۰)	۱۴ (۱۰۰)

باتوجه به نتیجه آزمون آماری در این مورد، علی‌رغم بهبود افزایش تحمل بیماران در جریان آزمون ورزش، اختلاف، معنی‌دار نیست (NS).

در جدول شماره ۳ افزایش LVEF در جریان ونتریکولوگرافی نشان داده شده است که به لحاظ آماری قابل توجه تلقی گردیده است ($P < 0.05$).



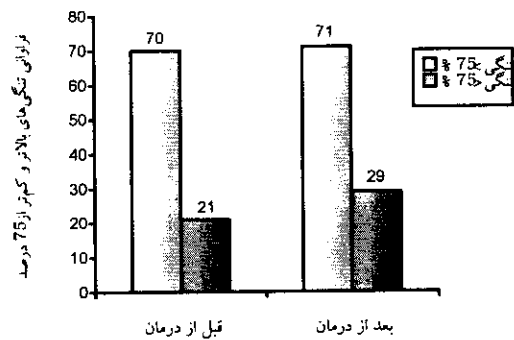
نمودار شماره ۶: اثر EDTA بر distal run off بعد از تنگی RCA در ۱۴ بیمار

علی‌رغم ایجاد بهبودی در موارد مذکور، به لحاظ آماری معنی‌دار تلقی نشده‌اند.

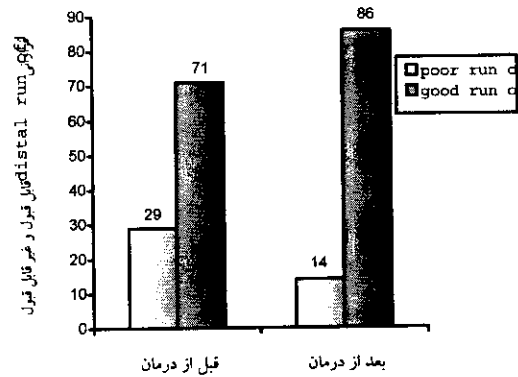
بحث

این تحقیق نشان داده که استفاده از EDTA در درمان بیماران قلبی ایسکمیک که نامزد مناسبی برای بازسازی عروق به صورت مکانیکی نظیر اقدامات آنژیوپلاستی و عمل پیوند کرونر نیستند، در افزایش قابلیت عملکرد بالینی قلبی (Cardiac Functional capacity) و نیز کسر جهشی بطن چپ (LVEF) در ونتریکولوگرافی موثر می‌باشد. در ضمن این دارو بر کاهش شدت تنگی عروق کرونر و افزایش distal run off عروق تنگ اثرات مفید معنی‌داری از نظر آماری ندارد.

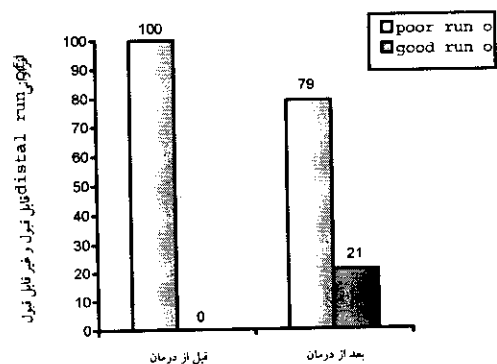
مطابق بعضی از مطالعات به انجام رسیده، استفاده از EDTA در پسرفت ضایعات کرونری، کاروتید و حتی عروق محیطی اثر مثبت داشته است (۷۶). در اوایل دهه ۱۹۶۰ که مقارن با شروع اعمال جراحی پیوند عروق کرونر بوده است، دکتر Kit chell این دارو را برای کنترل آنروواسکلروز عروق کرونر استفاده کرد. او نتیجه



نمودار شماره ۳: اثر EDTA بر شدت تنگی RCA در ۱۴ بیمار



نمودار شماره ۴: اثر EDTA بر distal run off بعد از تنگی LAD در ۱۴ بیمار



نمودار شماره ۵: اثر EDTA بر distal run off بعد از تنگی LCX در ۱۴ بیمار

علی‌رغم بهبودی در افزایش قابلیت آزمون ورزش، نتیجه آن به لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است.

یکی از اثرات مطرح شده EDTA بر بیماری‌های عروق کرونر، نقش آن در کاهش تولید رادیکال‌های آزاد در فرایند ایسکمی‌های کرونر می‌باشد. EDTA با اتصال به یون‌های فلزات آزاد، از پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری می‌کند (۱۵). بررسی‌های آزمایشگاهی در درمانگاه کلپوند نشان داده است که از پیدایش LDL توسط فیروپلاست‌ها به طو رکامل و ماکروفازها تا ۵۰ درصد جلوگیری می‌کند (۱۱).

در نهایت به نظر می‌رسد EDTA ممکن است با مکانیسم‌های مختلفی، بتواند فرایند آترواسکلروز را در کرونر متوقف کند و یا حتی باعث پسرقت آن شود. البته این موضوعی است که باید با استفاده از مطالعات دقیق در اثبات آن کوشید.

لذا در مجموع براساس مطالعه انجام شده، داروی EDTA توانایی بارزی در پس رفت ضایعات عروق کرونر ندارد (مطابق نظر دکتر Kit chell) ولیکن دارای توانایی بهبود قدرت انقباضی قلب و وضعیت بالینی بیماران می‌باشد که این اثر را وراى اثر مستقیم روی میزان درصد تنگی عروق قلبی ایفا می‌نماید.

البته بررسی اثرات EDTA بر روی ضایعات آترواسکلروز با روش‌های کمی‌تر و کیفی‌تر از آنژیوگرافی معمول نیز ضروری به نظر می‌رسد.

گرفت که این روش اثرات مفید چندانی بر توقف و پسرقت فرایند آترواسکلروز در بیماران مذکور نداشته است. با توجه به پیشتاز بودن دکتر Kit chell در زمینه بیماری‌های کرونر در آن زمان، این اعلام عدم کارایی، اثر چشمگیری بر روند تحقیقات این دارو در بیماران قلبی داشته است (۵) تا این که در سال ۱۹۸۱ دکتر Cranton و همکارانش به بررسی نتایج دکتر Kit chell پرداخته و اشکالاتی را بر فرایند تجزیه و تحلیل آماری او وارد ساختند و نتایج حاصله از آن مطالعه را مخدوش اعلام کردند و بدین ترتیب راه برای انجام پژوهش‌های بالینی بیش‌تر در این زمینه مجدداً باز شد. بعد از آن مطالعات وسیعی در مورد اثرات EDTA بر نقش رادیکال‌های آزاد (۱۰) و تغییرات ناشی از اثرات آن بر وضعیت چربی خون (۱۱، ۱۲) و نهایتاً اثر آن بر بیماری‌های آترواسکلروز (۱۳) به انجام رسید.

امروزه در مورد نقش EDTA به عنوان پادزهر مسمومیت با فلزات سنگین، کوچک‌ترین تردیدی وجود ندارد و به عنوان درمان استاندارد در این زمینه شناخته می‌شود (۱۴).

در یک مطالعه رترواسپکتیو بر روی ۸۸۴ بیمار با تنگی عروق کرونر که تحت درمان با EDTA قرار گرفتند، بهبودی قابل قبولی در افزایش ظرفیت عملی (Functional Capacity) آنها در طی آزمون تحمل فعالیتی (EST) مشاهده شد (۸). هر چند در این مطالعه

فهرست منابع

1. Braun wald V. *Heart Disease Text book of Cardiovascular Medicine*, Ed. 5th, Doel. W.B. S Aunders Company, United states 6th edition;
2. Hrust J.W I // *The Heart* "Sth Ed. Newyork: MC Grwitill company 2001.
3. Casey, kathy, Bedrer. L. Myocardial infarction review of clinical trial and treatment strategies, *clinical care nurse Apnt*, 1998; 18(12): 39-52.
4. جوهری‌حسین، غفاری وجیه‌اله: بررسی اثرات درمان با استرپتوکیناز در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد

میو کارد بستری در بخش های قلب بیمارستان حشمت

رشت (مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان ۱۳۷۴)

5. Kitchell SR. The treatment of coronary artery disease with di sodium EDTA. a reappraisal *Am. J. cardiol.* 1963; 11: 501-506.
6. Craton EM, Frackelton JP, Current status of EDTA chelation therapy in occlusive arterial disease. *J. Holistic, Med* 1982; 4(1): 24-33.
7. Casdroph HR. EDTA chelation therapy, efficacy in brain disorders. *J. Holistic Med* 1981; 3(2): 101-117.
8. Ol szewer E, Carter, JP. EDTA chelation therapy: A retrospective study of 2870 patients. *Med Hypotheses* 1988 sup; 27(1): 41-49.
9. Chaitowl, *Chelation therapy*. The revolutionary alternative to heart surgery, thorsons publications Ltd. Ied. 1995.
10. Demopovlos Hbi // Molecular oxygen in health and disease read before in conference of AAMP. 10th annual May 21 , 1983
11. Menshikov GB. stimulation of cholestrol. ester synthesis in macrophages by lipoproteins from normal and atherosclerotic human aortic intima, *Biokhimilia (USSR)* 1990 May; 55(5): 917-206.
12. Mc donaph EW. The influence of EDTA salts plus multivit-trace mineral therapy upon total serum cholestrol high density lipoprotein cholestrol. *Medical Hypothesis*, 1982; 4, 643-46 soffer A. , ...
13. Soffer A. Chelation therapy for cardiovascular disease in soffer A(ED) *chelation therapy*. C Thomas : spring field. Illinois charles. 1964; pp: 11-33.
14. Louria DB, Trace Metal poisoning. *Cecil Text book of medicine*, 21th ed. 2000. Bennett & Pulm. W.B. SAUNDERS company united states
15. Morel DW. low density lipoprotein toxicity by free radical peroxidation of lipid. *J. of lipid research*. 1983;24:1070-76.
16. Kundson Mland. Chelation therapy for ischemic heart disease: a randomized, controlled trial. *JAMA*. 2002; 287: 481-486.
17. Ernst E. Chelation therapy for coronary heart disease: An overview of all clinical investigations. *American Heart Journal*. 2000; 140: 139-141.
18. Ernst J. Commentary. Chelation therapy does not benefit heart patients. Focus on *Alternative and Complementary Therapies*. 2002, 7153.
19. Van RA, Solmon C, Packer S, Hopkins W. Chelation Therapy for intermittent claudication A double blind Randomized. Controlled trial. *Circul*. 1994; 9(3), 1194-1199.
20. Sampson W. Pharmacology of chelation therapy. *Sci Rev Alt Med*. 1997;(1): 25 27.
21. Hop f R. the fest of alternative medicine: chelation therapy. *Zeit f karadiology*. 1987; 76,2.
22. Hopf R. test an alternative medicine: *Zeit Deutsh Herzstifut* 1987; 15. 6-16.