

## اثر EDTA بر آترو اسکلروز عروق کرونر و عملکرد بطن چپ

سasan طبیبان (M.D.)<sup>\*</sup> اسدالله محسنی (M.D.)<sup>\*\*</sup> فرزاد جلالی (M.D.)<sup>\*\*</sup>

### 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، اکوگارديوگرافی و آئزیوگرافی کرونر. در هر دوره درمان، ۲۵ مورد انفوژیون، به صورت هفت‌های ۲ تزریق به انجام رسید. در نهایت با استفاده از آزمون Paired T test MC nemar آزمون‌گین‌ها 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 آئزیوگرافی 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) Left Ventricular Ejection Fraction مفید و معنی‌دار تلقی گردید ( $P<0.05$ )، در حالی که علی‌رغم اثرات مثبت این دارو بر ظرفیت تحمل آزمون ورزش، شدت آئزیوگرافیک 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 ده پنجم تا هفتم زندگی است که سن حرفاوی را تشکیل می‌دهد. این بیماری در رأس علل مرگ و میر در

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

✉ ساری: راه آهن، مرکز آموزشی درمانی فاطمه زهرا

\* فوق تخصص قلب و عروق اعضا میث علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\* عضو میث علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

🕒 تاریخ دریافت: ۸۲/۰۱/۲۱ تاریخ ارجاع چهت اصلاحات: ۸۳/۰۵/۱۷ تاریخ تصویب: ۸۳/۰۵/۲۵

مکانیکی (پیوند کرونر و یا آنژیوپلاستی عروق کرونر) نبودند و یا خود تمایلی به انجام آن نداشتند، می شد. 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 هیرولیپیدمی 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 می باشد (۲۲ تا ۱۹). بدین ترتیب ۱۴ بیمار انتخاب شدند. پس از انتخاب بیماران واجد شرایط، از همگی موافقت نامه کتبی اخذ شد و قبل از شروع درمان، داده های دموگرافیک، وضعیت بالینی بیمار، نتیجه آزمون ورزش، اکو کاردیو گرافی و آنژیو گرافی کرونر در فرم های از پیش تنظیم شده، ثبت شد. مجددا پس از تکمیل دوره درمان، اطلاعات فوق الذکر در فرم شماره ۲ وارد شد. طول دوره درمان برای هر بیمار ۳ ماه بود. ضمنا برای تمامی بیماران درمان متداول آنتی ایسکمیک انجام شد. در طول دوره درمان برای هر نفر ۲۵ مورد انفوژیون به صورت هفتگی دو نوبت و هر نوبت ۴-۵ ساعت تجویز شد. درمان مطابق پروتکل شناخته شده ACAM<sup>1</sup> تنظیم شد. در طول دوره درمان، بیماران از مصرف زیاد چربی و مواد نشاسته ای منع شدند و میوه جات و سبزیجات بیش تری مصرف می کردند. به علت تخلیه ذخایر روحی، 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 ۶-۸ لیوان آب مصرف کنند. پس از جمع آوری داده ها و تجزیه و تحلیل آن ها، از آزمون Paired T-test MC nemar بعد از درمان استفاده شد و  $p < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

کشورهای پیشرفته و نیز کشور ما ایران قرار دارد (۱ تا ۴) درمان های رایج این بیماری نظری درمان های دارویی، آنژیوپلاستی، لیزر درمانی و حتی عمل پیوند عروق کرونر، غالبا نقش نگهدارنده دارند و بر روی فرایند کلی بیماری اثر گذار نیستند. از این رو محققین همواره در پی دستیابی به روش هایی هستند که بر روند پیشرفت بیماری اثر کرده و آن را کند یا متوقف سازد. Ethylene Diamine Tetra acetic Acid(EDTA) دارویی است که در اوخر دهه ۱۹۳۰ در آلمان ساخته شد و در سال ۱۹۵۲ جهت مسمومیت زدایی سرب و فلزات سنگین در موقعیت های حاد مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۱۹۶۰ دکتر kitchell از آن در درمان آترواسکلروز عروق کرونر استفاده کرد (۵). طبق بعضی از بررسی های به عمل آمده، استفاده از EDTA می تواند در پسرفت ضایعات کرونری، 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 بیماری های آترواسکلروز عروق کرونر مورد تائید قرار ندادند (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 فعالیتی و قدرت انقباضی قلب ضروری به نظر می رسد.

## مواد و روش ها

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

1. American College for advancement in medicinc

## یافته‌ها

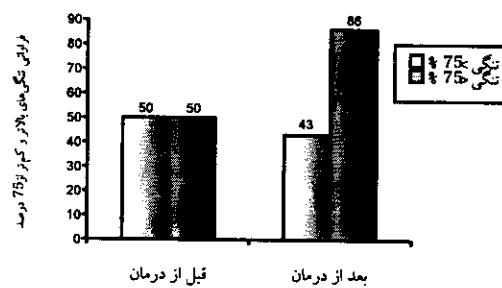
جدول شماره ۳: اثر درمان با EDTA بر کسر جهشی بطن چپ (LVEF) در بیماران در جریان ونتریکولوگرافی

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

\* Poor FC = LVEF = 30%-45%

\*\* Good FC = LVEF > 45%

اثرات درمانی EDTA بر شدت تنگی و 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، هیچ گونه 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 بیماران. Functional class(FC)

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

\* Poor FC=FCIII / IV New York Heart Association.

\*\* Good FC=FCI / II New York Heart Association.

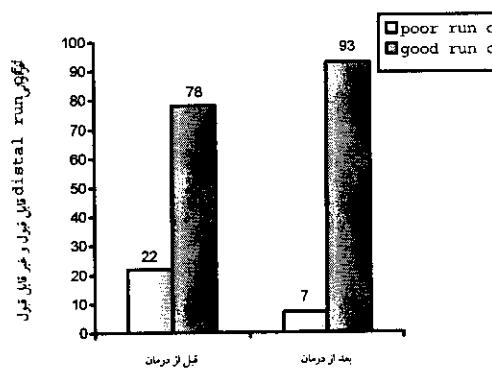
همان طور که مشاهده می شود به لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین قبل و بعد از درمان در بهبود وضعیت بالینی بیماران مشاهده می شود ( $P<0.05$ ). در جدول شماره ۲ ظرفیت تحمل آزمون ورزش ارایه شده است.

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

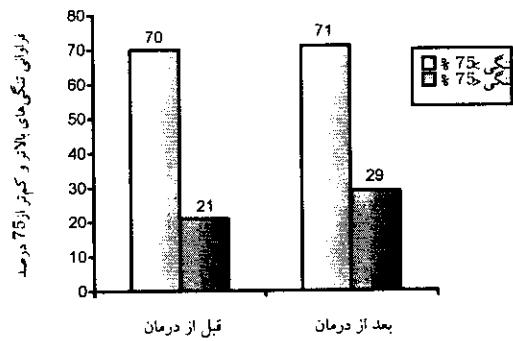
وضعیت آزمون ورزش	قبل از درمان		بعد از درمان
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
بر خطر (High-risk)	۱۰ (۷۱)	۱۲ (۸۶)	
کم خطر (Low-risk)	۴ (۲۹)	۲ (۱۴)	
جمع	۱۴ (۱۰۰)	۱۴ (۱۰۰)	جمع

با توجه به نتیجه آزمون آماری در این مورد، علی رغم بهبود افزایش تحمل بیماران در جریان آزمون ورزش، اختلاف معنی دار 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 شدت تنگی distal run off بعد از تنگی RCA در ۱۴ بیمار



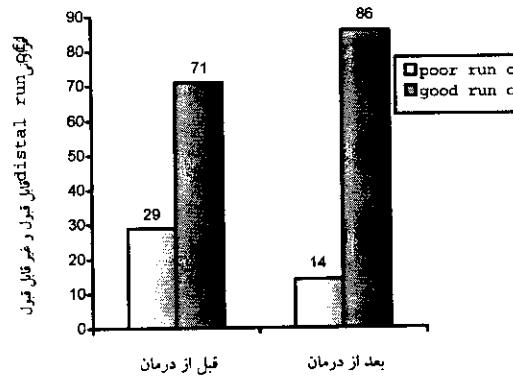
نمودار شماره ۳: اثر EDTA بر شدت تنگی RCA در ۱۴ بیمار

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

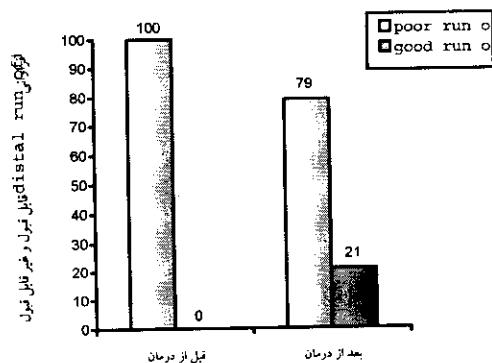
## بحث

این تحقیق نشان داده که استفاده از EDTA در درمان بیماران قلبی ایسکمیک که نامزد مناسبی برای بازسازی عروق به صورت مکانیکی نظیر اقدامات آنتیپلاستی و عمل پیوند کرونر نیستند، در افزایش قابلیت عملکرد بالینی قلبی (Cardiac Functional capacity) و نیز کسر جهشی بطن چپ (LVEF) در وتریکوکلوگرافی 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 (۷،۸). در اوایل دهه ۱۹۶۰ که مقارن با شروع اعمال جراحی پیوند عروق کرونر بوده است، دکتر Kit chell Kit کنترل آتروواسکلروز عروق کرونر استفاده کرد. او نتیجه



نمودار شماره ۴: اثر EDTA بر شدت تنگی LAD در ۱۴ بیمار



نمودار شماره ۵: اثر EDTA بر شدت 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 لبید‌ها جلوگیری می‌کند<sup>(۱۵)</sup>. بررسی‌های آزمایشگاهی در درمانگاه کلپوند نشان داده است که از پیدایش LDL توسط فیروپلاست‌ها به طور کامل و ماکروفائزها تا ۵۰ درصد جلوگیری می‌کند<sup>(۱۱)</sup>.

در نهایت به نظر می‌رسد EDTA ممکن است با مکانیسم‌های مختلفی، بتواند فرایند آترواسکلروز را در کرونر متوقف کند و یا حتی باعث پسرفت 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 (طابق نظر دکتر Kit chell) ولیکن دارای توانایی بهبود قدرت انتقباضی قلب و وضعیت بالینی بیماران می‌باشد که این اثر را ورای 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 پسرفت فرایند آترواسکلروز در بیماران مذکور نداشته است. با توجه به پیشناز بودن دکتر Kit chell در زمینه بیماری‌های کرونر در آن زمان، این اعلام عدم کارایی، اثر چشمگیری بر روند تحقیقات این دارو در بیماران Cranton قلی داشته است<sup>(۵)</sup> تا این که در سال ۱۹۸۱ دکتر 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<sup>(۱۰)</sup> و تغییرات ناشی از اثرات آن بر وضعیت چربی خون<sup>(۱۱،۱۲)</sup> و نهایتاً اثر آن بر بیماری‌های آترواسکلروز<sup>(۱۳)</sup> 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<sup>(۱۴)</sup>.

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<sup>(۶)</sup>. هر چند در این مطالعه

## فهرست منابع

1. Braunwald V. *Heart Disease Text book of Cardiovascular Medicine*, Ed. 5<sup>th</sup>, Doel. W.B. S Aunders Company, United states 6 th edition;
2. Hurst J.W I // *The Heart* "S<sup>th</sup> Ed. Newyork: MC Grwill 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 و جیه الله: 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. Casdorph HR. EDTA chelation therapy, efficacy in brain disorders. *J. Holistic Med* 1981; 3(2): 101-117.
8. Olszewer E, Carter, JP. EDTA chelation therapy: A retrospective study of 2870 patients. *Med Hypotheses* 1988 sup; 27(1): 41-49.
9. Chaitow, *Chelation therapy*. The revolutionary alternative to heart surgery, Thorsons publications Ltd. Ied. 1995.
10. Demopoulos Hbi // Molecular oxygen in health and disease read before in conference of AAMP. 10<sup>th</sup> annual May 21 , 1983
11. Menshikov GB. stimulation of cholesterol ester synthesis in macrophages by lipoproteins from normal and atherosclerotic human aortic intima, Biokhimilia (USSR) 1990 May; 55(5): 917-206.
12. McDonagh EW. The influence of EDTA salts plus multivit-trace mineral therapy upon total serum cholesterol high density lipoprotein cholesterol. *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 possoning. *Cecil Text book of medicine*, 21<sup>th</sup> 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. Hopf 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.