

تأثير الأتورفاستاتين على الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر

الدكتور عبد الناصر رضوان*
الدكتور حسام بلة**
شادي محمد***

تاريخ الإيداع 10 / 12 / 2007. قُبِلَ للنشر في 30 / 1 / 2008

□ الملخص □

تقوم هذه الدراسة الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر، باستخدام التصوير بالإيكو دوبلر القلبي، وذلك قبل وبعد العلاج بالأتورفاستاتين. لقد قمنا بدراسة (12) مريضاً غير عرضيين، خضعوا لعلاج بالأتورفاستاتين، مع إجراء استقصاءات أولية ولاحقة للحالة السريرية، ولمشعرات الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر باستخدام التصوير بالإيكو دوبلر القلبي. تسعة (9) مرضى من أصل (12) مريضاً (75%)، حسن الأتورفاستاتين لديهم مشعرات (معايير) الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر.

الكلمات المفتاحية: الستاتينات - سوء الوظيفة الانبساطية - قصور القلب الانبساطي.

* أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنية _ كلية الطب _ جامعة تشرين _ اللاذقية _ سورية.
** أستاذ في قسم الأمراض الباطنية _ كلية الطب _ جامعة تشرين _ اللاذقية _ سورية.
*** طالب دراسات عليا _ قسم الأمراض الباطنية _ كلية الطب _ جامعة تشرين _ اللاذقية _ سورية.

Effect of Atorvastatin on Left Vaentricular Diastolic Function

Dr. Abd Al Nasser Radwan*
Dr. Housam Balleh* *
Shady Mohammad****

(Received 10 / 12 / 2007. Accepted 30/1/2008)

□ ABSTRACT □

This Study evaluated left ventricular Diastolic function, with Doppler echo Cardiography before and after Atorvastatin Therapy. We Studied (12) asymptomatic patients who were to Begin atorvastatin therapy, with baseline and follow-up measurements of clinical status, LV Diastolic parameters on Doppler echo cardiography.

Nine (9) of the (12) patients (75%) had improvement of markers of LV diastolic function.

Keywords: Stains, LV Diastolic Dysfunction, Diastolic Heart Failure.

* Associate Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattaki, Syria.

مقدمة:

يتصف مرضى قصور القلب الانبساطي (DHF) Diastolic heart failure بحدوث إعادة تشكل متجانسة (متراكزة) للبطين الأيسر ، مع خصائص انقباضية طبيعية ، وشذوذات مسيطرة في البطين الأيسر والخواص الانبساطية للعضلة القلبية.

إن كلا من ارتفاع الضغط الجهازى المزمن ، والتصلب العصيدى فى الشرايين الإكليلية ، وداء السكري، يلعب دوراً مهماً فى تطور وتفاقم قصور القلب الانبساطى [1] [2] ، حيث تؤدي التبدلات المرضية طويلة الأجل الناجمة عن تلك الحدوثات إلى تبدل فى بنية ووظيفة البطين الأيسر، وتعود إلى تطور متلازمة قصور القلب . إن الحدوثات المرضية السريرية سابقة الذكر وأسباب أخرى أيضاً، تتسبب فى تبدلات مرضية قصيرة الأجل، ينجم عنها انكسار معاوضة سريري حاد (مثلا وذمة رئة حادة).

لذلك ، وبناء على هذه الفيزيولوجيا المرضية لـ DHF ، يجب أن نأخذ بعين الاعتبار كلا من الأمور التالية عند معالجة قصور القلب الانبساطى: إعادة بنية البطين الأيسر ووظيفته إلى الحالة الطبيعية ، ومعاكسة الحدوثات السريرية المرضية وتأثيراتها على الأعضاء الهدفية ، وتعديل أو السيطرة على العوامل المحرزة على كسر المعاوضة عند مرضى الـ DHF .

الستاتينات: إن المزايا أو الفوائد التي يحصل عليها مرضى قصور القلب الانبساطى من استخدام الستاتينات، يمكن تصنيفها إلى مجموعتين: 1- التأثيرات المرتبطة بقدرة الستاتينات على خفض مستويات شحوم المصل (وهي الأهم هنا) . 2- التأثيرات غير المرتبطة بانخفاض مستويات الشحوم فى الدم الذي تحدثه الستاتينات. فالستاتينات تنقص حدوث المرض الوعائى ، والحوادث الوعائية (مثلا ، إقفار العضلة القلبية) ، وأيضاً المراضة والوفيات الناجمة عن المرض الوعائى. والستاتينات يمكنها تغيير المطاوعة الشريانية [3] ، من خلال تغيير بنية الجدار الوعائى أو تبدل استجابة البطانة الوعائية للمركبات الفعالة وعائياً (الموضعية منها أو الجواله فى الدوران) وللجهاز الهرموني العصبي. ومن فوائد الستاتينات غير المرتبطة بقدرتها على خفض الشحوم هو قدرتها على إنقاص كتلة البطين الأيسر المتضخم وإنقاص تليفه كذلك [4] [5] .

إذا الستاتينات تفيد فى استعادة بنية ووظيفة البطين الأيسر وفى معاكسة الحدوثات المرضية (مثل التصلب العصيدى الشريانى) وأيضاً فى السيطرة على العوامل المتسببة فى إحداث قصور قلب حاد عند مرضى الـ [6]DHf .

تقييم الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر:

للانبساط أربع مراحل: الاسترخاء متساوي الحجم، الامتلاء السريع الباكر، الامتلاء المتأخر، والانقباض الأذيني. ويرغم أن القسرة القلبية هي الطريقة المفضلة لدراسة الخصائص الانبساطية، فإن الوسائل غير الباضعة مثل الإيكو دوبلر القلبي تسمح بتقييم استدلالي لهذه المشعرات.

لقد حددنا المشعرات الانبساطية فى دراستنا ب E/A: حيث تمثل الموجة E الامتلاء الباكر Early filling، والموجة A تمثل الانقباض الأذيني Atrial Systole ، و Deceleration Time DT هو زمن تباطؤ الموجة E، و Isovolaemic relaxation IVRT: زمن الانبساط متساوي الحجم .

أهمية البحث وأهدافه:

تأتي أهمية هذه الدراسة من كونها تلقي الضوء على مشكلة صحية ذات أهمية كبيرة تزداد انتشاراً، وهي قصور القلب الانبساطي ، وأهمية فهم وتدبير هذه الحالة. لذلك قمنا بدراسة تأثير استخدام الأتورفاستاتين (أحد مركبات الستاتينات، وهي أدوية معروفة بنتيبتها لاصطناع الكوليسترول في الجسم) على الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر عند عينة من المجتمع يعتقد بأن لديها ميلاً للإصابة بسوء الوظيفة الانبساطية ومحاولة وضع خطة علاج أكثر شمولية ونجاعة لتلك الحالة المرضية .

طريقة البحث ومواده:

في بداية الدراسة، كان عدد المرضى 18 مريضاً، لكن 6 مرضى ولأسباب شخصية فقط لم يكملوا مدة العلاج ، لذلك تم استبعادهم، وبقي لدينا 12 مريضاً. هؤلاء المرضى حققوا الشروط الآتية (شروط الدراسة):

كانت أعمارهم $50 \leq$ عاماً، ليس لديهم قصة قصور قلب معروف أو إقفار عضلة قلبية سابق، ليس لدى أيّ منهم أمراض معروفة أو معالجة، ولم يتلقوا علاجاً سابقاً بأيّ من الستاتينات، مع قصة دوائية سلبية (لا يتناولون أيّ دواء حالياً).

لقد تم إطلاع المرضى على تعليمات (توصيات) برنامج التنقيف الوطني حول الكوليسترول، وبعد أخذ الموافقة الشخصية من كل منهم، وضعوا على علاج دوائي بالأتورفاستاتين بجرعة 20 ملغ/اليوم لمدة زمنية تتراوح بين ثلاثة أشهر إلى ستة أشهر كاملة، وهكذا عولجوا كمرضى خارجيين (خارج المشفى) .

بدأت الدراسة بتاريخ 2006/12/1، وحتى 2007/8/1.

- 1- أخذت قصة مرضية مفصلة ودقيقة ، مع فحص سريري شامل لكل مريض عند بداية العلاج.
- 2- أجريت الفحوص الدموية التالية لكل مريض: الكوليسترول الكلي، HDL، LDL، الشحوم الثلاثية، الخمائر العضلية والأنزيمات الكبدية ، كما أجري ECG لجميع المرضى .
- 3- أجري لكل مريض دراسة قلبية باستخدام التصوير بالإيكودوبلر القلبي مع قياس دقيق (من 3 دورات قلبية) لمشعرات الوظيفة الانبساطية [E/A، DT، IVRT]، وأيضاً للوظيفة الانقباضية EF.
- 4- بعد استكمال الفحوص السابقة وتحقيق جميع الشروط، وأخذ الموافقة من المريض، بدأ المرضى علاجاً بالأتورفاستاتين (أتورفاستاتين R) بجرعة 20 ملغ /اليوم لمدة 3-6 أشهر من تاريخه.
- 5- في نهاية مدة العلاج أعيد تقييم الحالة السريرية والفحوص المخبرية والدراسة القلبية لكل المرضى.

النتائج والمناقشة:

- توزع المرضى حسب الجنس والعمر:

الجدول رقم(1) يوضح توزع المرضى حسب الجنس والعمر

12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	تسلسل المرضى
78	76	71	70	63	63	61	58	58	56	52	51	العمر
أنثى	أنثى	أنثى	ذكر	أنثى	ذكر	أنثى	أنثى	أنثى	أنثى	ذكر	ذكر	الجنس

نلاحظ من هذا الجدول ما يأتي:

- 1- يتوزع المرضى حسب الجنس: 8 (إناث) و 4 (رجال).
 - 2- متوسط أعمار مرضى الدراسة هو: 63 عاماً.
 - 3- تتراوح الأعمار ما بين 51 و 78 عاماً.
- _ العلامات الحيوية لمرضى الدراسة عند بداية العلاج:

الجدول رقم (2) يوضح الضغط الشرياني والنبض عند بداية العلاج

تسلسل المرضى	الضغط الشرياني الجهازي (ملمز)	النبض (بالدقيقة)
1	120/70	72
2	130/80	70
3	135/70	66
4	140/90	75
5	135/70	76
6	130/90	75
7	150/95	72
8	120/80	66
9	150/90	76
10	140/80	68
11	145/70	62
12	130/90	65

من هذا الجدول نلاحظ:

كانت قيم الضغط الشرياني الجهازي والنبض بشكل عام مقبولة وضمن الحدود الطبيعية مع بعض الاستثناءات. عند بداية الدراسة: لم يكن لدى أي من المرضى أعراض أو علامات قلبية أو كبدية أو آلام عضلية، وكانت قيم الأنزيمات الكبدية و CPK ضمن الحدود الطبيعية تماماً.

- المستويات المصلية للكوليسترول الكلي و LDL:

الجدول رقم (3) يوضح القيم المصلية للكوليسترول الكلي و LDL قبل وبعد العلاج بالأتورفاستاتين (20 ملغ/ اليوم)

تسلسل المرضى	T.chol عند بدء	T.chol بعد انتهاء	LDL عند بدء	LDL بعد نهاية
--------------	----------------	-------------------	-------------	---------------

	العلاج (mg/dl)	العلاج (mg/dl)	العلاج (mg/dl)	العلاج (mg/dl)
1	205	122	140	85
2	251	170	159	87
3	210	215	130	133
4	233	150	146	77
5	276	270	172	165
6	312	243	243	153
7	311	188	222	125
8	235	165	145	98
9	228	168	125	65
10	240	144	214	138
11	313	251	218	161
12	230	158	158	65

من الجدول السابق نلاحظ:

متوسط قيم الكولسترول الكلي عند بدء العلاج = 237 mg/dl، متوسط قيم الكولسترول الكلي عند نهاية العلاج = 187 mg/dl. إذاً انخفض مستواه بمعدل = 21.1% (بعد 3-6 أشهر من العلاج).
متوسط قيم الـ LDL عند بدء العلاج = 170 mg/dl، متوسط قيم الـ LDL عند نهاية العلاج = 112 mg/dl، إذاً الأتورفاستاتين أنقص مستويات LDL بنسبة = 34.1% .

الدراسة القلبية:

تمت الدراسة باستخدام التصوير بالإيكو دوبلر القلبي حيث درست الوظيفة الانبساطية، وأيضاً تم تقدير EF، ودرسنا أيضاً (للمقارنة) قطر الأذين الأيسر وحجم نهاية الانقباض ونهاية الانبساط للبطين الأيسر وسماكة جدار البطين الأيسر.

كانت الوظيفة الانقباضية: طبيعية عند كل المرضى ($EF \geq 50\%$).

- تقويم الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر:

الجدول رقم (4) يظهر قيم E/A حسب معطيات الإيكو دوبلر القلبي قبل وبعد العلاج بالأتورفاستاتين

التسلسل المرضى	E/A قبل العلاج	E/A بعد العلاج	التغير في E/A
1	1.06	1.18	0.12
2	1.26	1.26	0.00
3	1.28	1.18	-0.10
4	1.02	0.90	-0.12
5	0.70	0.92	0.22
6	0.53	0.68	0.15
7	0.52	0.70	0.18
8	0.67	0.88	0.21
9	0.61	0.65	0.04
10	0.83	1.02	0.19

11	0.62	0.90	0.28
12	0.52	0.72	0.20

نلاحظ من الجدول (4) :

- 1- متوسط قيم الـ E/A قبل العلاج = 0.80
- 2- متوسط قيم الـ E/A بعد العلاج = 0.92
- 3- عدد المرضى الذين تحسنت لديهم الوظيفة الانبساطية بعد العلاج (E/A زادت قيمتها) = 9(75%).

الجدول رقم (5) يوضح قيم الـ DT قبل وبعد العلاج بالأتورفاستاتين

تسلسل المرضى	DT قبل العلاج (ميلي ثانية)	DT بعد العلاج (ميلي ثانية)	التغير في DT
1	204	194	-10
2	214	213	-1
3	208	220	12
4	199	205	6
5	224	208	-16
6	246	220	-26
7	228	212	-16
8	234	230	-4
9	228	211	-17
10	210	196	-14
11	225	215	-10
12	264	250	-14

من هذا الجدول نلاحظ:

- عدد المرضى الذين تحسنت لديهم الوظيفة الانبساطية (انخفضت قيمة الـ DT) = 9(75%)
- متوسط DT قبل العلاج = 223.67 (msec) ، بينما متوسط DT بعد العلاج = 214.50 (msec) .

الجدول رقم (6) يوضح قيم الـ IVRT قبل وبعد العلاج بالأتورفاستاتين

تسلسل المرضى	IVRT قبل العلاج (ميلي ثانية)	IVRT بعد العلاج (ميلي ثانية)	التغير في IVRT
1	84	81	-3

2	92	92	0
3	93	102	9
4	86	93	7
5	102	89	-13
6	118	102	-16
7	122	113	-9
8	105	94	-11
9	107	93	-14
10	88	85	-3
11	104	96	-8
12	113	99	-14

نلاحظ من الجدول (6) :

- عدد المرضى الذين تحسنت لديهم IVRT (انخفضت قيمته) = 9 (75 %)
- متوسط IVRT قبل العلاج = 101.17 ميلي ثانية .
- متوسط IVRT بعد العلاج = 94.92 ميلي ثانية .

الجدول رقم (7) يظهر تصنيف سوء الوظيفة الانبساطية حسب القيم التقريبية لمعايير الوظيفة الانبساطية المأخوذة من الدراسة بالإيكو دوبلر القلبي

النمط	E/A	DT(m sec)	IVRT(m sec)
طبيعي	$1 \leq$	180	76
العمر ≤ 50 سنة	$1 \approx$	$210 \geq$	$90 \geq$
استرخاء غير طبيعي	$1 >$	$220 <$	$100 <$
الطبيعي الكاذب	$1 \leq$	220-160	100-60
الحاصر	$2 <$	$160 >$	$60 >$

بناء على القيم التقريبية المذكورة في الجدول السابق والنتائج التي حصلنا عليها باستخدام الإيكو دوبلر القلبي يمكن تصنيف مرضى الدراسة كالآتي :

الجدول رقم (8) يظهر نمط الوظيفة الانبساطية عند مرضى الدراسة

تسلسل المرضى	E/A	DT (m sec)	IVRT (m sec)	نمط الوظيفة الانبساطية
1	1.06	204	94	طبيعي
2	1.26	214	92	طبيعي كاذب

3	1.28	208	93	طبيعي كاذب
4	1.02	199	86	طبيعي
5	0.70	224	102	نمط الاسترخاء المضطرب
6	0.53	246	118	نمط الاسترخاء المضطرب
7	0.52	228	122	نمط الاسترخاء المضطرب
8	0.67	234	105	نمط الاسترخاء المضطرب
9	0.61	228	107	نمط الاسترخاء المضطرب
10	0.83	210	88	طبيعي
11	0.62	225	104	نمط الاسترخاء المضطرب
12	0.52	264	113	نمط الاسترخاء المضطرب

_ قمنا بدراسة 12 مريضاً (8 نساء و 4 رجال) ، أعمارهم فوق 50 عاماً ، لم يكن لدى أي منهم قصور قلب معروف ، ولم تكن لديهم أعراض قلبية حالياً ، وليس لديهم أمراض مرافقة ولا يستخدمون أدوية يمكنها التأثير على الوظيفة القلبية. أنزيمات الكبد والخمائر العضلية كانت طبيعية .
بعد انتهاء مدة العلاج بالأتورفاستاتين انخفض مستوى الكولسترول الكلي في المصل [من 237 ملغ/دل إلى 187 ملغ/دل] أي بنسبة 21.1% وهذا قريب من النسبة العالمية (حوالي 26%) [7]. كما انخفض مستوى LDL [من 170 ملغ/دل إلى 112 ملغ/دل] أي بنسبة 34.1% وهو قريب من النسبة العالمية (حوالي 31%) [7] .

وبناء على نتائج الدراسة القلبية توزع المرضى كالاتي:

- سبعة (7) مرضى لديهم اضطراب في الوظيفة الانبساطية، تحسنت مشعرات الوظيفة الانبساطية لدى جميع هؤلاء بعد انتهاء مدة العلاج بالأتورفاستاتين.
- مريضان (2) لديهما نمط طبيعي كاذب، أحدهما ساعات لديه الوظيفة الانبساطية ، بينما الآخر لم يطرأ لديه تبدل يذكر في الوظيفة الانبساطية ، بعد انتهاء مدة العلاج.
- ثلاثة (3) مرضى لم يكن لديهم اضطراب وظيفة انبساطية: اثنان منهم تحسنت لديهما الوظيفة الانبساطية ، بينما المريض الثالث ساعات لديه.
- إذا تسعة (9) مرضى من أصل 12 مريضاً (75%) حصل لديهم تحسن بالوظيفة الانبساطية ، مريضان (17%) ساعات لديهم الوظيفة الانبساطية ، بينما مريض واحد (8%) لم يطرأ لديه تبدل يذكر على الوظيفة الانبساطية بعد انتهاء مدة العلاج بالأتورفاستاتين.

التوصيات والاستنتاجات:

- 1- أظهر الأتورفاستاتين تأثيراً حسناً على معايير الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر لدى الأشخاص بعمر أكبر أو يساوي 50 سنة، وعند أولئك الذين لديهم سوء وظيفة انبساطية من نمط الاسترخاء المضطرب.
- 2- ضرورة إدخال الستاتينات كجزء أساسي في تدبير مرضى قصور القلب الانبساطي .

- 3- ضرورة إجراء المزيد من الدراسات حول دور الستاتينات في الحد من تطور سوء الوظيفة الانبساطية وقصور القلب الانبساطي في المجتمع .
- 4- ضرورة الاهتمام بكشف وتشخيص قصور القلب الانبساطي بسبب شيوعه وأهميته كحالة مرضية تحتاج لرعاية صحية خاصة.

المراجع:

- 1- ZILE, M.R; BRUNTSART, D.L. *New concepts in diastolic heart failure: part1: Diagnosis, prognosis, and measurement of diastolic function.* Circulation, 2002, 105:1387-1393.
- 2- AUIDEMMA, G.P; GAACH, W.H. *Diastolic heart failure.* N ENGL J MED, 2004, 351: 1097-1105.
- 3- DAVIGNON, J. *Beneficial cardiovascular pleiotropic affects of stains.* Circulation, 2004, 109; 39-43.
- 4- NISHIKAWA, H; MIURA, S; ZHANG, B; SHIMOMURA, H. *Statins induce the regression of left ventricular mass in the patients with angina.* Circ J, 2004, 68: 121-125.
- 5- INDOLFI, C; DI LORENZO, E; PERRINO, C; CHIARIELLO, M. *Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure-overload inhibitis P21ras activation.* Circulation, 2002, 106:2118-2124.
- 6- MICHAEL, R.ZILE. *Treating diastolic heart failure with statins.* Circulation, 2005, 112: 300-303.
- 7- PETER, S.SELVER; NEIL, R.POULTER; HANE, WEDEL. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who average or lower- than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial.* Lancet.Vol. 361, April 5, 2003, 1149-58.