بررسی اثر گلوکانتیم بر الکتروکاردیوگرام بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی

دکتر سید فخرالدین صدر* ، دکتر صفر علی طالاری**

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بیماریهای قلبی عروقی که موجب تغییرات الکتروکاردیوگرام می‌شوند و افزایش روز افزون لیشمانیوز جلدی در منطقه مورد مطالعه و مصرف داروی گلوکانتیم جهت درمان این بیماران ، وجود گزارش‌های متناقض ناشی از عوارض جانبی مصرف گلوکانتیم ، به خصوص عوارض قلبی ، این مطالعه به منظور تعیین تاثیر گلوکانتیم بر الکتروکاردیوگرام در مبتلایان به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به آزمایشگاه مرکزی آران و بیدگل در سال ۱۳۷۶ انجام گرفت .

مواد و روشها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد (Before and after treatment) از درمان بر روی بیماران با تشخیص قطعی لیشمانیوز جلدی و طبیعی بودن از نظر بیماری قلبی - عروقی و الکتروکاردیوگرام بدون مصرف داروهای تاثیر گذار بر روی نوار قلبی صورت پذیرفت . آمپول گلوکانتیم (ساخت کارخانه Specia ، فرانسه) به مقدار ۲۰ mg/kg/day آنتی موان پنج ظرفیتی به مدت ۲۰ روز به صورت تزریق عضلانی تجویز و تاثیر آن را بر روی امواج P ، QRS ، T ، قطعه ST ، فواصل PR و QT در روزهای دهم و بیستم درمان بررسی گردید. بیماران با کاهش ارتفاع موج T بیش از ۵۰ درصد و یا معکوس شدن آن و QTc بیش از ۰/۴۳ ثانیه غیرطبیعی تلقی شدند. تغییرات امواج برحسب گروههای سنی مختلف و جنس در روزهای قبل و دهم ، قبل و بیستم و در نهایت دهم و بیستم مقایسه گردید. پس از جمع آوری اطلاعات، برای تحلیل آماری آنها از آزمون Mc Nemar استفاده شد.

یافته‌ها: از ۵۰ بیمار مورد بررسی ۳۵ نفر زن و ۱۵ نفر مرد در محدوده سنی ۱۷/۳±۲۵/۲ سال و محدوده امواج الکتروکاردیوگرام در ۴۰ درصد موارد غیرطبیعی بودند. موج T روز دهم در ۱۳ نفر و روز بیستم در ۱۶ نفر تغییر داشت که نسبت به قبل از درمان اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P<0/05$) و فاصله QT در روز دهم در ۷ نفر و روز بیستم در ۹ نفر تغییر داشت که نسبت به قبل از درمان اختلاف معنی داری مشاهده شد ($P<0/05$)، تغییرات این دو موج صرف نظر از سن و جنس بین روزهای دهم و بیستم تغییرات معنی داری نشان ندادند.

نتیجه گیری: مصرف گلوکانتیم موجب تغییرات غیرطبیعی موج T و فاصله QT گردید و انجام تحقیق دیگر برای بررسی عوارض دیررس قلبی عروقی دارو پس از خاتمه درمان توصیه می‌شود و پیشنهاد می‌گردد در صورت وجود عوارض قلبی این دارو ، به‌خصوص آریتمی‌ها ، اختلاف هدایتی و QT بیش از پنجاه صدم ثانیه از ادامه مصرف دارو خودداری شود.

واژگان کلیدی: لیشمانیوز جلدی ، الکتروکاردیوگرام ، گلوکانتیم

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، گروه داخلی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، گروه انگل شناسی

مقدمه

الکتروکاردیوگرام ثبت گرافی پتانسیل الکتریکی قلب است که توسط الکترودهای فلزی متصل به اندامها و جدار قفسه صدری گرفته و سپس با دستگاه الکتروکاردیوگراف تقویت و ثبت می‌شود. در سال ۱۸۸۷ برای اولین بار Waller از دستگاه الکترومتر مویرگی برای ثبت فعالیت الکتریکی قلب استفاده نمود. در سال ۱۹۰۳ دستگاه الکتروکاردیوگراف توسط Einthoven اختراع و در اختیار متخصصین قرار گرفت (۱،۲).

اجزای الکتروکاردیوگرام شامل امواج P، QRS ، T ، U ، فواصل PR و QT و قطعه ST می‌باشد(۳). تغییرات الکتروکاردیوگرام شامل آریتمی‌ها ، اختلالات هدایتی ، ایسکمی و انفارکتوس میوکارد ، اثرات دارویی و سندرم‌های QT طولانی می‌باشد که در این موارد اجزای مختلف الکتروکاردیوگرام تغییرات مربوط را نشان می‌دهند (۳،۴).

موج P با ارتفاع ۲/۵ میلی‌متر یا بیشتر و عرض بیش از ۰/۲۰ ثانیه ، QRS با عرض بیش از ۰/۱ ثانیه ، فاصله PR کمتر از ۰/۱۲ ثانیه و یا بیشتر از ۰/۲۰ ثانیه غیرطبیعی می‌باشد . فاصله QT از طریق فرمول Bazett محاسبه شد. QTc بیشتر یا مساوی ۰/۴۴ ثانیه غیرطبیعی است (۳،۴).

اولین قدم در مواجه با بیمارانی که تغییرات الکتروکاردیوگرام دارند با در نظر گرفتن سن ، جنس و وضعیت بالینی ، شرح حال دقیق از بیمار، به خصوص سابقه مصرف دارو ، می‌باشد. عدم تشخیص صحیح اختلال الکتروکاردیوگرام می‌تواند منجر به تشدید عوارض قلبی و افزایش مرگ و گردد(۴).

یکی از علل تغییرات الکتروکاردیوگرام داروها می‌باشد. ترکیبات آنتی موان ۵ ظرفیتی از جمله داروهایی است که می‌تواند کاردیوتوکسیک باشد و باعث آسیب میوکارد شود (۴،۵) . این دارو با تداخل در غلظت الکترولیت‌های ترانس ممبران در مرحله رپولاریزاسیون تغییرات الکتروکاردیوگرام و به ندرت اختلال هدایتی و آریتمی ایجاد می‌کند (۳،۴،۵).

با توجه به شیوع لیشمانیوز جلدی در منطقه آران و بیدگل و مصرف داروی گلوکانتیم و با توجه به گزارش‌های متفاوت اثر این دارو بر الکتروکاردیوگرام، این تحقیق به منظور تعیین تاثیر گلوکانتیم بر الکتروکاردیوگرام در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی مراجعه کننده به کلینیک تخصصی و آزمایشگاه مرکزی آران و بیدگل طی سال ۱۳۷۶ انجام گرفت.

مواد و روشها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد از درمان (Before and after treatment) بر روی بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی صورت پذیرفت. تشخیص لیشمانیوز با نمونه گیری از ضایعه و تهیه گسترش بر روی لام و رنگ آمیزی به روش گیمسا و دیدن انگل زیر میکروسکوپ انجام گردید. از کلیه بیماران معاینه فیزیکی از نظر قلبی - عروقی توسط پزشک متخصص و نیز الکتروکاردیوگرام به عمل آمد و بیمارانی که در شرح حال و معاینه فیزیکی از نظر

قلبی - عروقی و پارامترهای الکتروکاردیوگرام آنها از جمله شکل موج P، QRS، T، قطعه ST، PR و QTc (طبق فرمول Bazett با مقدار ۰/۴۳ - ۰/۳۵ ثانیه) طبیعی بودند بررسی شدند. افراد فاقد عوارض قلبی که موافقت کتبی خود را برای همکاری با طرح اعلام نمودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. تغییرات امواج الکتروکاردیوگرام در بیماران به این صورت که کاهش ارتفاع موج T بیش از ۵۰ درصد اولیه و تخت یا معکوس گردیدن آن مساوی یا بیشتر از ۰/۴۴ ثانیه شدن QTc غیرطبیعی مطرح شد.برای کلیه بیماران فرم اطلاعاتی تکمیل که در آن خصوصیاتی چون سن، جنس، محل سکونت، معاینات بالینی و الکتروکاردیوگرام ثبت گردید.

آمپول گلوکانتیم (ساخت کارخانه Specia، فرانسه) به صورت عضلانی به مدت ۲۰ روز به مقدار ۲۰ mg/kg/day از ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی‌موان تزریق شد.

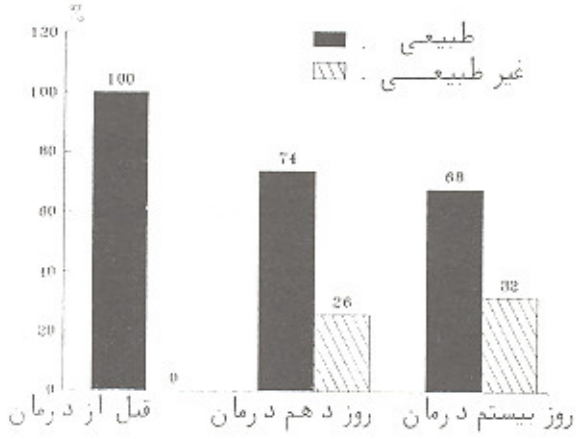
معاینه فیزیکی قلبی - عروقی و گرفتن الکتروکاردیوگرام در روزهای دهم و روز آخر درمان مجدداً با همان شرایط قبلی و همان معیارها انجام گرفت و در فرمهای اطلاعاتی شماره ۲ برای روز دهم و شماره ۳ برای روز آخر به صورت مجزا ثبت گردید. بیمارانی که در حین مطالعه از داروهای دیگری که امکان اثر بر الکتروکاردیوگرام را داشته، استفاده می‌کردند و افرادی که از درمان باگلوکانتیم صرف نظر می‌کردند از مطالعه حذف شدند.

داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه بندی، استخراج و تغییرات هر یک از شاخص های آن با آزمون Mc Nemar در روزهای قبل و دهم، قبل و بیستم، دهم و بیستم مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

در این پژوهش ۱۰۰ نفر بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی که تحت درمان باگلوکانتیم بودند، بررسی گردیدند. از این تعداد ۲۰ نفر به علت عدم تکمیل دوره درمان، ۱۵ نفر به علت مصرف داروهای دیگر، ۱۰ نفر به علت ابتلا به بیماریهای دیگر از جمله گاستروآنتریت و بیماریهای ویروسی دستگاه تنفسی و ۵ نفر به علت تغییر روش درمان از این مطالعه حذف شدند و در نهایت ۵۰ نفر واجد شرایط مورد مطالعه قرار گرفتند.ازاین تعداد ۳۵نفر (۷۰ درصد) زن،۱۵نفر (۳۰ درصد) مرد در سنین ۱۷/۳±۲۵/۲ سال با محدوده سنی ۷۰-۱ سال بودند، از این افراد ۲۰ نفر (۴۰ درصد) ساکن آران و بقیه ساکن بیدگل بودند.

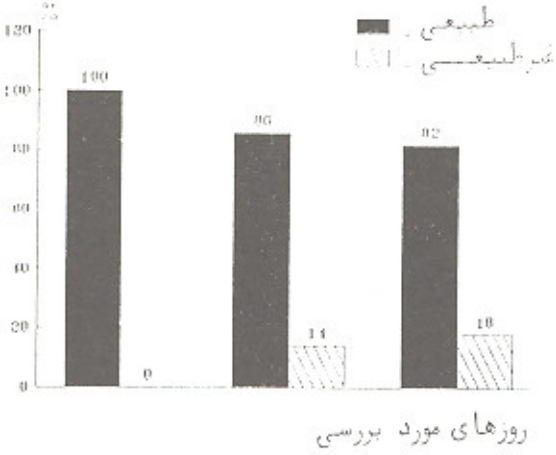
از ۵۰ نفر مورد مطالعه شاخص‌های الکتروکاردیوگرام شامل موج P،کمپلکس QRS، قطعه ST و فاصله PR هیچ‌گونه تغییری نداشتند اما موج T و فاصله QT دارای تغییرات بودند که در نمودار (۱) تغییرات موج T (شامل ۱۳ نفر روز دهم، ۱۶ نفر روز بیستم درمان) و در نمودار(۲) تغییرات QT (شامل ۷ نفر در روز دهم و ۹ نفر در روز بیستم درمان) ارایه گردیده است.



نمودار ۱ـ توزیع وضعیت موج T در ۵۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی در مراحل مختلف درمان با گلوکانتیم در آران و بیدگل طی سال ۱۳۷۶

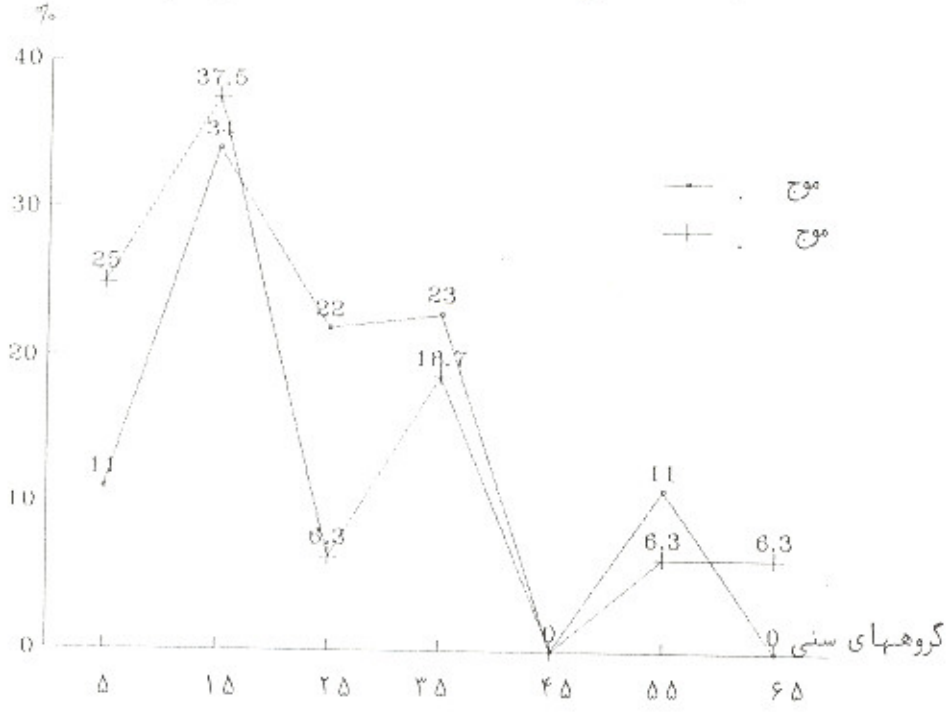
وضعیت موج T در روزهای دهم و بیستم نسبت به قبل از درمان اختلاف معنی داری نشان داد ($P< ۰/۰۵$) ، در حالی که روز بیستم نسبت به روز دهم اختلاف معنی داری نشان نداد.

نتایج نشان داد که تغییرات موج T و فاصله QT در مقایسه قبل و روز دهم ، قبل و روز بیستم اختلاف معنی‌داری نشان داد ($P< ۰/۰۵$)، و موج T و فاصله QT در مقایسه روز دهم و بیستم در بیماران تحت درمان با گلوکانتیم اختلاف معنی داری نشان نداد.



نمودار ۲ـ توزیع وضعیت موج QT در ۵۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی در مراحل مختلف درمان با گلوکانتیم در آران و بیدگل طی سال ۱۳۷۶

بیشترین تغییرات الکتروکاردیوگرام در گروه سنی کمتر از ۲۰ سال (نمودار ۳) وجود دارد در حالی که این تغییرات در موج T و فاصله QT با جنس ارتباط نداشت (جداول ۱ و ۲).



نمودار ۳ـ توزیع وضعیت امواج T و فاصله QT در ۵۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی در مراحل مختلف درمان با گلوکانتیم در آران و بیدگل طی سال ۱۳۷۶

جدول ۱ـ توزیع وضعیت موج T در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی دریافت کننده گلوکانتیم به تفکیک جنس در آران و بیدگل طی سال ۱۳۷۶

موج T / جنس	طبیعی	غیرطبیعی	جمع
مرد	۱۰ (۶۶/۷)	۵ (۳۳/۳)	۱۵ (۱۰۰)
زن	۲۴ (۶۸/۶)	۱۱ (۳۱/۴)	۳۵ (۱۰۰)

جدول ۲ـ توزیع وضعیت فاصله QT در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی دریافت کننده گلوکانتیم به تفکیک جنس در آران و بیدگل طی سال ۱۳۷۶

فاصله QT / جنس	طبیعی	غیرطبیعی	جمع
مرد	۱۳ (۸۶/۷)	۲ (۱۳/۳)	۱۵ (۱۰۰)
زن	۲۸ (۸۰)	۷ (۲۰)	۳۵ (۱۰۰)

بحث

مصرف گلوکانتیم در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی موجب تغییرات موج T و فاصله QT شد. این تغییرات در ۳۲ درصد بیماران به صورت تخت و یا معکوس گردیدن موج T و در ۱۸ درصد طولانی شدن فاصله QT بود.

Navin و همکاران طی سالهای ۸۹ـ۱۹۸۸ از گواتمالا گزارش نمودند که مصرف گلوکانتیم در ۱۲۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی موجب تغییرات موج T و فاصله QT شامل ۵۰ درصد بیماران کاهش ارتفاع موج T در لیدهای اندامها، ۵۸ درصد بیماران کاهش ارتفاع موج T در لیدهای جلوی قفسه سینه، ۲۰ درصد معکوس گردیدن موج T و فاصله QT ۲/۵ درصد طولانی (کمتر از ۰/۵۰ ثانیه) شده‌است امّا هیچ کدام از بیماران از تنگی نفس، درد جلوی قلبی، طپش قلب شکایتی نداشتند (۵). در مطالعه دیگر که توسط Antezana و همکاران در بولیوی طی سالهای ۹۰ـ۱۹۸۸ که بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به لیشمانیوز جلدی مخاطی انجام گرفت، گلوکانتیم در ۴۵ درصد بیماران تغییرات موج T و قطعه ST ایجاد کرد که این تغییرات تا ۲ ماه پس از درمان وجود داشت (۶). هم چنین در مطالعات Chulay و همکاران عوارض ناشی از مصرف گلوکانتیم را تغییرات در موج T و فاصله QT گزارش نموده‌اند که در یک مورد مرگ و میر ناشی از آریتمی قلبی نیز مشاهده گردیده (۳) و به نظر آنها عوارض قلبی در دوزهای بالای ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی موان ایجاد می‌شود و پیشنهاد می‌کنند در مواردی که فاصله QT بیش از ۰/۵۰ ثانیه باشد و یا قطعه ST مقعر گردد دارو قطع شود و پیشنهاد می‌دهند که در افراد جوان و بدون بیماری زمینه‌ای قلبی در صورتی که دوز مصرفی ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتی موان بیش از ۲۰ mg/kg/day نباشد ضرورتی به ارزیابی قلبی نیست (۳).

با توجه به تشابه نتایج حاصل از این پژوهش و مطالعات دیگران اثر گلوکانتیم بر تغییرات

الکتروکاردیوگرام بیانگر آن است که این ترکیبات با اثرات کاردیوتوکسیک بر روی میوکارد موجب تغییرات الکتروکاردیوگرام می‌گردد (۷). این دارو در مرحله ریپولاریزاسیون اثر کرده و باعث تغییر غلظت الکترولیت‌های داخل و خارج غشای سلولهای میوکارد می‌شود و در این بیماران مصرف همزمان ترکیبات پلاریزان مثل پتاسیم ، منیزیم و روی جهت جلوگیری از عوارض قلبی پیشنهاد می‌گردد (۳،۶،۷).

در مطالعه ما هیچ کدام از بیماران تنگی نفس ، درد جلوی قلبی و طپش قلب پیدا نکردند و به علت این که هیچ کدام آریتمی و QT بیش از ۰/۵۰ ثانیه پیدا نکردند اجازه ادامه درمان داده شد.

یکی دیگر از یافته‌های این تحقیق این است که اختلاف معنی داری بین تغییرات الکتروکاردیوگرام متعاقب مصرف گلوکانتیم در روزهای دهم و بیستم درمان وجود نداشت. در مطالعات دیگران به زمان پیدایش این تغییرات اشاره دقیقی نگردیده و تنها باقی مانده تغییرات را تا ۲ ماه بعد از درمان ذکر کرده‌اند (۶). با توجه به نتایج حاصل تغییرات الکتروکاردیوگرام ناشی از مصرف گلوکانتیم در چند روز اول درمان دیده می‌شود.

تحقیق هم چنین نشان داد که امواج P ، کمپلکس QRS ، قطعه ST و فاصله PR دارای تغییراتی نبودند. Antazana و همکاران گزارش کردند که در بیماران تحت درمان با گلوکانتیم فقط در ۵ مورد Left Anterior hemiblock مشاهده گردید که این تغییرات ناشی از بیماریهای زمینه‌ای بوده است و گلوکانتیم بر پارامترهای فوق بی تاثیر می‌باشد . بنابراین قابل توجه است که ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی موان در مرحله دپولاریزاسیون میوکارد اثر ندارد (۶).

یافته دیگر این تحقیق یکسان بودن تغییرات الکتروکاردیوگرام در هر دو جنس می‌باشد که در مطالعات دیگران در مورد رابطه این تغییرات و جنس اشاره‌ای نشده است. عدم تغییرات در هر دو جنس را می‌توان ناشی‌از تشابه دپولاریزاسیون و ریپولاریزاسیون قلبی در زن و مرد دانست (۳).

هم چنین تحقیق نشان داد که تغییرات الکتروکاردیوگرام در بیماران مورد مطالعه بیشتر در سنین کمتر از ۲۰ سال بود. با توجه به این که سایر محققین در این مورد اظهار نظری نکرده‌اند ضرورت تحقیقات بعدی در این رابطه مطرح می‌گردد.

با توجه به یافته‌های این پژوهش پیشنهاد می‌شود از تمام بیماران تحت درمان با ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی موان در حین درمان ارزیابی الکتروکاردیوگرام به عمل آید و در مورد افراد تحت درمان که اختلال هدایتی ، آریتمی ، QT بیش از ۰/۵۰ ثانیه پیدا کردند ، دارو قطع گردد و در افراد تحت درمان که دارای بیماریهای زمینه‌ای قلبی و در افرادی که به صورت هم زمان داروهای قلبی ،به خصوص آنتی آریتمی‌ها، مصرف می‌کنند ، استفاده از گلوکانتیم با احتیاط و تحت مراقبت متخصص انجام گیرد و تحقیقات دیگری در مورد رابطه تغییرات الکتروکاردیوگرام با سن ، مدت زمان پایداری این تغییرات پس از درمان صورت پذیرد.

تشکر و قدردانی

۱ ـ بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان به خاطر تامین هزینه‌های مورد نیاز و همکاری در اجرای طرح را داشتند ، قدردانی و تشکر می‌شود.

۲ ـ از همکاری آقایان دکتر باهنر ، دکتر یوسفیان، دکتر سیدی، دکتر کفیل ، دکتر مقدم ، دکتر ساکنی و دکتر رنجکش که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند، قدردانی می‌شود.

۳ ـ از کلیه افرادی که به عنوان واحد پژوهش در این طرح شرکت نمودند ، تشکر می‌شود.

۴ ـ از پرسنل محترم آزمایشگاه مرکزی به خصوص آقایان پولادسنج و سکوت تشکر می‌شود.

۵ ـ از آقایان دکتر حسن قره نی ، احمد ارشادی، دکتر مسعود کاولی و مهندس ناصر ولایی که در انجام و تدوین این پژوهش همکاری نمودند تشکر می‌شود.

References:

1. Waller AD. Demonstration on man of the electromotive changes accompanying the heart's beat. J Physiol. 1887; 8: 229.

2. Einthoven W. Die glavanometrische registrirung des menschlichen elecktrokardiograms, zugleich line beurteilung der anewendung des capillar electrometers in der physiologie, Arch FDG Physiol. 1903; 99: 472.

3. Chulay JD. Spencer HC. Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). Am J Trp Med Hyg. 1985; 34:702-709.

4. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis biochemical mechanisms clinical efficacy and future strategies. Rev Infect Dis. 1988; 10: 560-586.

5. Navin TR. Arana BA. Placebo - controlled clinical trial of meglumine antimonate (Glucantime) localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemale. Am J Trop Med Hyg. 1990; 42: 43-50.

6. Antezana G. Zeballos R. Electrocardiographic alteration during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimonate and allopurinol. Trans R Soc Trop Med

Hyg. 1992; 56: 31-33.

7. Mainzer F. Krause M. Changes in the electrocardiogram appearing during antimony treatment. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1980; 33: 405-418.

8. Ballou WR. Maclain JB.: Safety and efficacy of high - dose sodium stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis.Trop Med Hyg. 1987; 2: 13-16.

9. Somers K. Rosanelli JD. Electrocardiographic effect of antimony dimercapto-succinate. Br Heart J. 1962; 24: 187.