

بررسی مقایسه‌ای اثرات درمانی و عوارض کوتاه مدت داروی آنتوم با سایر داروهای پایین آورنده چربی خون متداول و دارونما در افزایش چربی خون توأم در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو بی‌خبر

کامران یزدانی^۱، اکبر فتوحی^{۲*}، فرشید علاءالدینی^۳، عظیم میرزازه^۴، آرش آریا^۵، فریا اصغری^۶، آتوسا آریانا^۱، فرشاد شریفی^۱

۱- پزشک عمومی

۲- اپیدمیولوژیست، گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- اپیدمیولوژیست، معاون پژوهشی مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور

۴- استادیار داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- متخصص قلب و عروق

۶- متخصص طب کار

*آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، گروه

اپیدمیولوژی و آماریحیاتی، صندوق پستی: ۶۴۴۶-۱۴۱۵۵، تلفن: ۸۹۵۱۴۰۲، نمابر: ۸۹۵۱۳۹۷

پست الکترونیک: afotouhi@sina.tums.ac.ir

چکیده

هدف از انجام این کارآزمایی بالینی، بررسی اثربخشی و عوارض کوتاه‌مدت ایجاد شده توسط داروی آنتوم در افراد مبتلا به افزایش چربی خون توأم می‌باشد. ۲۹۸ نفر بیمار بالای ۱۵ سال مبتلا به افزایش چربی خون توأم (کلسترول بیش از ۲۴۰ میلی‌گرم درصد و تری‌گلیسرید بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم درصد) در این کارآزمایی بالینی دوسو بی‌خبر وارد شدند که ۲۰۳ نفر از آنها تا پایان مطالعه (دوماه) حضور داشتند. بیماران پس از توصیه به رعایت رژیم غذایی و انجام ورزش به مدت دوهفته، به شکل تصادف سیستماتیک در یکی از ۵ گروه درمانی قرار گرفتند. این گروه‌ها عبارتند از: ۱- اسیدنیکو‌تینیک روزانه ۳ گرم، ۲- مجموع اسیدنیکو‌تینیک روزانه ۳ گرم و کلتیرامین روزانه ۱۲ گرم، ۳- کلوفیبرات روزانه ۲ گرم، ۴- آنتوم روزانه ۶ قرص، ۵- دارونما روزانه ۳ کیپسول. پس از دوماه، در پایان مطالعه، تفاوت میزان تغییرات ایجاد شده در وضعیت چربی‌های خون در گروه آنتوم نسبت به گروه دارونما معنی‌دار نبود، اما از نظر کاهش کلسترول تام، تفاوت آن (۵٪-) با گروه‌های اول (۲۲/۱٪-) و دوم (۱۷/۲٪-) ($P < 0/000$)، از نظر کاهش تری‌گلیسرید (۱۶/۳٪-)، با گروه‌های اول (۵۴/۸٪-) و سوم (۳۸٪-) ($P < 0/000$)، و از نظر افزایش کلسترول HDL (۱٪+)، با گروه اول (۳۰/۸٪+) ($P < 0/001$) معنی‌دار بود. از نظر میزان شکایت بیماران از مصرف دارو، کمترین شکایت مربوط به گروه آنتوم (۱۶٪) و بیشترین آن مربوط به گروه مجموع اسیدنیکو‌تینیک و کلتیرامین (۷۴٪) بود. هیچ یک از تغییرات ایجاد شده در سایر یافته‌های بیوشیمیایی در گروه آنتوم، با گروه دارونما تفاوت معنی‌داری نداشت. با توجه به این مطالب، داروی آنتوم در بیماران مبتلا به افزایش چربی خون توأم، در مدت دوماه، با دارونما تفاوت معنی‌داری در بهبود وضعیت چربی‌های خون نداشت، هرچند که عوارض آن نسبت به سایر داروهای شناخته شده کمتر بوده است.

کل واژگان: آنتوم، افزایش چربی خون توأم، کارآزمایی بالینی، اسیدنیکو‌تینیک، کلوفیبرات، کلتیرامین



مقدمه

بر اساس گزارش‌های متعدد داخلی و خارجی، بیماری‌های قلبی- عروقی و همچنین بیماری‌های آترواسکلروتیک عروق تاجی قلب از علل مهم و اصلی مرگ و میر و ایجاد ناتوانی در جوامع مختلف می‌باشد [۸-۱]. این در حالی است که مطالعات مختلفی، نقش چربی‌های خون را در ایجاد بیماری‌های قلبی- عروقی ثابت نموده است [۹]. مطالعات مشهوری چون Framingham Heart Study، Multiple Risk Factor Investigation Trial، (MRFIT) و Lipid Research Clinics (LRC) رابطه مستقیمی را بین مقدار کلسترول LDL (یا کلسترول تام) و میزان بروز بیماری‌های عروق تاجی قلب (CHD)، در مردان و زنانی که سابقه این بیماری‌ها را نداشته‌اند، نشان داده‌اند [۱۰-۱۳]. رابطه مشابهی نیز در افرادی که CHD ثابت شده دارند یافت شده است [۱۴-۱۶]. متآنالیزهای اخیر از مطالعات آینده‌نگر و همچنین آنالیزهای چندمتغیری متعددی نشان داده‌اند که افزایش تری‌گلیسرید رابطه آماری معنی‌داری با بیماری‌های عروق قلبی داشته و در این زمینه به عنوان یک عامل خطر مستقل شناخته می‌شود [۱۷-۲۶]. به علاوه، مدارک اپیدمیولوژیک محکمی به نفع وجود رابطه بین کاهش کلسترول HDL و افزایش بیماری‌زایی و مرگ و میر ناشی از CHD وجود دارد [۱۰، ۲۷، ۲۸]. این رابطه به طور معکوس نیز وجود دارد، بدین معنی که افزایش کلسترول HDL با کاهش خطر بیماری‌های قلبی همراه می‌باشد [۹]. نکته قابل توجه این که با بررسی نتایج مطالعات فراوان انجام شده در این زمینه، درمی‌یابیم که درمان اختلالات چربی خون با کاهش معنی‌داری در بیماری‌های عروق قلبی همراه می‌باشد [۹، ۱۳، ۲۹، ۳۰].

دو روش عمده برای درمان مشکلات چربی خون عبارتند از ایجاد تغییرات درمانی در روش زندگی

(TLS) و دارودرمانی [۹]. در کنار داروهای متداول برای تعدیل وضعیت چربی‌های خون، داروی گیاهی با نام آنتوم (داروی ساخته شده حاوی گیاه شوید با نام علمی *Anethum graveolens* L.) چندین سال است که بدون دردست بودن مدارک مستدل و انجام مطالعات بالینی کافی در زمینه مؤثر بودن و کم‌خطر بودن آن، در کشور ما در دسترس بوده، با و بدون تجویز پزشک مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مورد اثرات ضدچربی خون این دارو، تنها در یک مطالعه به اثر مثبت عصاره آبی برگ آن در بهبود وضعیت چربی خون در موش صحرایی (rat) اشاره شده است [۳۱].

آنتوم عرضه شده در بازار ایران، ترکیبی از چهار گیاه *Cichorium*، *Anethum graveolens*، *Citrus sp.* و *Fumaria parviflora antybus* می‌باشد. با توجه به مصرف بعضاً فراوان این دارو در کشور، هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات و عوارض کوتاه‌مدت این دارو در مقایسه با رژیم‌های دارویی مؤثر بر افزایش توأم چربی‌های خون، شامل اسید نیکوتینیک، ترکیب اسید نیکوتینیک با کلستیرامین، کلوفیبرات، و همچنین با دارونما در بیماران مبتلا به افزایش چربی خون توأم بوده است.

بیماران و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دو سو بی‌خبر، با گروه کنترل (دارونما) و با انتخاب تصادفی نمونه‌ها است که در کلینیک چربی خون وابسته به مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفته است.

بیماران وارد شده در مطالعه، از بین افراد بالای ۱۵ سال مراجعه کننده به کلینیک چربی خون مرکز تحقیقات قلب و عروق واقع در بیمارستان دکتر علی شریعتی تهران، که فاقد معیارهای حذف بودند، پس از اعلام رضایت از شرکت در مطالعه، انتخاب شدند.



مراجعه، ضمن بررسی وضعیت مصرف دارو توسط بیمار، در مورد رعایت رژیم غذایی و وجود عوارض دارویی از آنها سؤال می‌شد. سپس داروی لازم برای مصرف دو هفته آینده بیماران به آنها داده می‌شد. تحویل دارو و جمع‌آوری اطلاعات از بیماران نیز توسط افراد مختلف انجام می‌گرفت. همچنین، بیمار نیز از نوع داروی مصرفی خود بی‌اطلاع بود. به این ترتیب همواره، دوسوبی‌خبر بودن مطالعه رعایت می‌شد.

در ابتدای مطالعه و پس از دو ماه از شروع درمان، علاوه بر انجام آزمایش برای تعیین میزان چربی‌های خون (شامل کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL)، آزمون‌های کبدی (شامل SGPT، SGOT و آلکالن فسفاتاز سرم)، بیلی‌روبین پلاسما، پروتئین پلاسما، آزمون‌های کلیوی (شامل کراتینین و BUN پلاسما)، قند خون ناشتا، و اسید اوریک خون برای همه بیماران انجام می‌گرفت.

خون‌گیری‌ها توسط همکاران کاردان علوم آزمایشگاهی و با روش یکسانی انجام می‌گرفت. به تمامی بیماران گفته می‌شد که ۱۲ تا ۱۴ ساعت قبل از انجام آزمایش ناشتا باشند. روش انجام آزمایش‌ها بدین صورت بود که بعد از خون‌گیری، سرم نمونه‌ها جدا شده و پس از منجمد کردن، در فاصله کمتر از یک هفته، در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق آنالیز می‌شدند. کلسترول تام سرم و کلسترول HDL با روش آنزیمی CHOD-PAP و تری‌گلیسرید با روش آنزیمی GPO PAP و هر دو با استفاده از واکنش‌گر Kone (reagent) و اتوآنالایزر Specific Kone اندازه‌گیری شده‌اند. برای اندازه‌گیری کلسترول HDL، ابتدا نمونه توسط سولفات دکستران رسوب داده شده است. با توجه به پایین بودن دقت فرمول استاندارد فریدوالد (Friedewald) [۳۲] برای محاسبه کلسترول LDL

معیار ورود به مطالعه داشتن کلسترول تام سرم، برابر یا بیشتر از ۲۴۰ mg/dl و تری‌گلیسرید سرم برابر یا بیشتر از ۲۵۰ mg/dl بود که براساس دو آزمایش پیاپی و به فاصله حداقل دو هفته، به شکلی که هر دو آزمایش معیارهای مذکور را داشته باشند، تعیین می‌شد. معیارهای حذف عبارت بودند از قند ناشتای بیشتر از ۱۴۰ mg/dl یا ابتلا به دیابت شیرین، نارسایی قلبی، سابقه سکته قلبی یا مغزی طی شش ماه اخیر، بیماری فعال کبدی، اختلال کارکرد کلیوی (کراتینین بالای ۱/۵ mg/dl و یا BUN بیشتر از ۳۵ mg/dl)، سابقه یا وجود زخم معده، سابقه یا وجود نقرس یا میزان اسید اوریک بالای ۸ mg/dl، سابقه یا وجود گلوکوم، حامله یا شیرده بودن خانم‌ها، مصرف داروهای ایزونیازید، داروهای ضدانعقاد خوراکی، دیگوکسین، هورمون‌های تیرویدی، داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون، و پروبنسید (که با داروهای مورد آزمایش تداخل دارند) و مصرف داروهای پایین‌آورنده چربی خون طی شش ماه اخیر.

پس از انتخاب بیماران براساس معیارهای مذکور، در ابتدا معاینه فیزیکی و اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک برای آنها انجام و به آنها توصیه‌هایی در جهت تغییر روش زندگی (life style) به شکل تغییر در رژیم غذایی و ورزش کردن می‌شد. پس از دو هفته و در مراجعه دوم، بیماران به صورت تصادف سیستماتیک در یکی از پنج گروه درمانی قرار گرفتند. این گروه‌ها عبارت بودند از: گروه اسید نیکوتینیک روزانه ۳ گرم، گروه مجموع اسید نیکوتینیک روزانه ۳ گرم و کلستیرامین روزانه ۱۲ گرم، گروه کلوفیبرات روزانه ۲ گرم، گروه آنتوم روزانه ۶ قرص، و گروه دارونما روزانه ۳ کپسول، تقسیم تصادفی بیماران در گروه‌های درمانی توسط افرادی انجام گرفته که دخالتی در جمع‌آوری اطلاعات آنها نداشته‌اند. در تمام طول مطالعه، بیماران هر دو هفته یک بار به کلینیک مراجعه می‌کردند. در هر

تعداد بیماران در این گروه‌ها عبارت بودند از ۶۴ نفر (۵۶ درصد مرد و ۴۴ درصد زن) در گروه اسید نیکوتینیک، ۵۵ نفر (۶۲ درصد مرد و ۳۸ درصد زن) در گروه مجموع اسید نیکوتینیک و کلستیرامین، ۶۰ نفر (۵۲ درصد مرد و ۴۸ درصد زن) در گروه کلوفیبرات، ۵۹ نفر (۵۴ درصد مرد و ۴۶ درصد زن) در گروه آنتوم و ۶۰ نفر (۴۸ درصد مرد و ۵۲ درصد زن) در گروه دارونما. پنج گروه درمانی از نظر متوسط کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL سرم و همچنین از نظر میانگین سنی، BMI، میزان مصرف سیگار، سابقه سکته قلبی، میزان انجام ورزش و مصرف قرص ضدبارداری در خانم‌ها تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند که این موضوع بیانگر موفق بودن انتخاب تصادفی نمونه‌ها است.

از ۲۹۸ نفر بیمار وارد شده در مطالعه، ۲۰۳ نفر (۶۸/۱ درصد) مطالعه را به پایان رسانده و تا پایان دو ماه در مطالعه حضور داشتند (جدول شماره ۱). در مقایسه بین بیماران خارج‌شده با افراد باقی‌مانده تا پایان مطالعه، تفاوت معنی‌داری از نظر میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL بدو ورود، و همچنین از نظر توزیع سن، جنس و BMI بین دو گروه مشاهده نمی‌شود. این موضوع بیانگر این مطلب است که خروج بیماران از مطالعه از الگوی خاصی تبعیت نمی‌کند. علل خروج بیماران از مطالعه عمدتاً عبارت بودند از عوارض دارویی و مشکلات رفت و آمد.

در شرایطی که میزان تری‌گلیسرید سرم بیشتر از ۴۰۰ mg/dl (و حتی بین ۲۵۰ تا ۴۰۰) است [۳۳] و با در نظر گرفتن حضور بیماران با تری‌گلیسرید بالا در این مطالعه، از محاسبه و استفاده از کلسترول LDL خودداری شده و بررسی‌ها صرفاً در مورد کلسترول تام، کلسترول HDL، و تری‌گلیسرید صورت گرفته است. تمام مراحل خون‌گیری و آنالیز نمونه‌ها توسط افرادی انجام شده که اطلاعی از گروه درمانی بیماران نداشته‌اند.

پس از پایان دو ماه درمان و اتمام مطالعه، اطلاعات، جمع‌آوری شده و قبل از انجام تجزیه و تحلیل مورد کنترل و بررسی قرار گرفتند. اختلاف متغیرهای کمی بین گروه‌های درمانی با آنالیز واریانس و آزمون شف (Sheffe) مورد بررسی قرار گرفت. در مواردی که توزیع متغیرها از نرمال فاصله قابل‌توجهی داشته، یا اختلاف واریانس‌ها معنی‌دار بوده است، از معادل‌های غیرپارامتری این آزمون‌ها، شامل Kruskal-Wallis و Mann-Whitney استفاده شده است.

نتایج

تعداد بیماران وارد شده در این مطالعه ۲۹۸ نفر بود که ۱۳۶ نفر از آن‌ها زن (۴۵/۶ درصد) و ۱۶۲ نفر مرد (۵۴/۴ درصد) بودند. این بیماران به شکل تصادف سیستماتیک در ۵ گروه درمانی قرار گرفتند.

جدول شماره ۱- توزیع بیماران در گروه‌های درمانی پنهان و تعدادی که تا پایان مطالعه حضور داشته‌اند

گروه درمانی	خروج قبل از دو ماه		حضور تا پایان دو ماه		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
اسید نیکوتینیک	۲۲	۳۴/۴	۴۲	۶۵/۶	۶۴، ۳۶، ۲۸
اسید نیکوتینیک + کلستیرامین	۲۸	۵۰/۹	۲۷	۴۹/۱	۵۵، ۳۴، ۲۱
کلوفیبرات	۱۵	۲۵/۰	۴۵	۷۵/۰	۶۰، ۳۱، ۲۹
آنتوم	۹	۱۵/۳	۵۰	۸۴/۷	۵۹، ۳۲، ۲۷
دارونما	۲۱	۳۵/۰	۳۹	۶۵/۰	۶۰، ۲۹، ۳۱

جمع ۹۵ ۳۱/۹ ۲۰۳ ۶۸/۱ ۲۹۸ ۱۳۶،۱۶۲

کاهش مشاهده شده در میزان تری‌گلیسرید در گروه درمانی اسید نیکوتینیک (۵۴/۸ درصد) با سایر گروه‌ها شامل مجموع اسید نیکوتینیک و کلستیرامین (۲۰/۱ درصد کاهش)، کلوفیبرات (۳۸ درصد کاهش)، آنتوم (۱۶/۳ درصد کاهش) و دارونما (۹/۴ درصد کاهش) تفاوت آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد. کاهش ایجاد شده در گروه‌های آنتوم، دارونما و مجموع اسید نیکوتینیک و کلستیرامین با یکدیگر معنی‌دار نیست اما تفاوت در گروه کلوفیبرات با گروه‌های آنتوم و دارونما از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.000$) (جدول شماره ۳، شکل شماره ۲).

میزان کلسترول HDL، پس از دو ماه درمان، در گروه اسیدنیکوتینیک افزایش قابل‌توجهی نشان می‌دهد (۳۰/۸ درصد) که تفاوت آن با سایر گروه‌ها معنی‌دار می‌باشد (گروه مجموع اسیدنیکوتینیک و کلستیرامین با ۱۶ درصد افزایش، گروه کلوفیبرات با ۸/۵ درصد افزایش، گروه آنتوم با ۱ درصد افزایش، و گروه دارونما با ۵/۴ درصد کاهش) ($P < 0.001$). در این مقایسه، بین گروه‌های مجموع اسیدنیکوتینیک و کلستیرامین، کلوفیبرات، آنتوم و دارونما تفاوت معنی‌داری از نظر افزایش کلسترول HDL مشاهده نمی‌شود (جدول شماره ۳، شکل شماره ۳).

میزان مصرف دارو (compliance) توسط بیماران، با پرسش از آن‌ها در هر نوبت از مراجعه مشخص می‌شد. در مجموع، میزان کل مصرف دارو در بیمارانی که مطالعه را به پایان بردند به سه دسته "کمتر از ۵۰ درصد"، "بین ۵۰ تا ۷۵ درصد" و "بیش از ۷۵ درصد" تقسیم شد که این میزان‌ها، به تفکیک گروه‌های درمانی، در جدول شماره ۲ آمده است.

تغییرات ایجاد شده در میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL سرم بیماران پس از دو ماه و به تفکیک گروه‌های درمانی در جدول شماره ۳ و شکل‌های شماره ۱ تا ۳ آمده است.

با دقت در تغییرات ایجاد شده در میزان کلسترول تام در گروه‌های درمانی، مشاهده می‌شود که در گروه اسید نیکوتینیک (۲۲/۱ درصد) و گروه مجموع اسید نیکوتینیک و کلستیرامین (۱۷/۲ درصد) بیشترین کاهش وجود دارد. کاهش در این دو گروه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری ندارند اما تفاوت آن‌ها با دو گروه آنتوم (۵ درصد کاهش) و دارونما (۴/۷ درصد کاهش) معنی‌دار است. همچنین میزان کاهش در گروه اسید نیکوتینیک با گروه درمانی کلوفیبرات (۱۰/۱ درصد کاهش) تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد ($P < 0.000$) (جدول شماره ۳، شکل شماره ۱).

جدول شماره ۲- میزان مصرف دارو توسط بیماران به تفکیک گروه‌های درمانی

گروه درمانی	کمتر از ۵۰ درصد		۵۰ تا ۷۵ درصد		بیش از ۷۵ درصد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
اسید نیکوتینیک	۶	۱۴/۳	۱۶	۳۸/۱	۲۰	۴۷/۶
اسید نیکوتینیک + کلستیرامین	۲	۷/۴	۶	۲۲/۲	۱۹	۷۰/۴
کلوفیبرات	۱	۲/۲	۹	۲۰/۰	۳۵	۷۷/۸

۶۸/۰	۳۴	۲۸/۰	۱۴	۴/۰	۲	آنتوم
۷۴/۴	۲۹	۱۵/۴	۶	۱۰/۳	۴	دارونما

جدول شماره ۳- میانگین، انحراف معیار و متوسط تغییرات کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL سرم در پنج گروه درمانی

*P<۰/۰۰۰ کلسترول تام					
گروه درمانی	مقدار اولیه #	مقدار پس از دو ماه #	متوسط تغییرات #	درصد تغییر	
اسید نیکوتینیک	۳۰۳ ± ۵۶	۲۳۵ ± ۴۵	-۶۷ ± ۶۱	-۲۲/۱	
اسید نیکوتینیک + کلستیرامین	۲۹۰ ± ۳۶	۲۴۳ ± ۵۳	-۵۰ ± ۶۶	-۱۷/۲	
کلوفیبرات	۳۰۷ ± ۴۸	۲۷۵ ± ۶۱	-۳۱ ± ۶۱	-۱۰/۱	
آنتوم	۳۰۱ ± ۴۲	۲۸۶ ± ۵۸	-۱۵ ± ۵۳	-۵/۰	
دارونما	۲۹۹ ± ۴۹	۲۸۵ ± ۴۴	-۱۴ ± ۵۶	-۴/۷	
*P<۰/۰۰۰ تری‌گلیسرید					
گروه درمانی	مقدار اولیه #	مقدار پس از دو ماه #	متوسط تغییرات #	درصد تغییر	
اسید نیکوتینیک	۵۵۶ ± ۴۱۰	۲۵۱ ± ۱۷۶	-۳۰۵ ± ۳۵۴	-۵۴/۸	
اسید نیکوتینیک + کلستیرامین	۴۱۲ ± ۲۰۷	۳۲۶ ± ۲۱۸	-۸۶ ± ۲۵۴	-۲۰/۱	
کلوفیبرات	۴۱۶ ± ۱۸۷	۲۵۸ ± ۱۷۵	-۱۵۸ ± ۲۰۵	-۳۸/۰	
آنتوم	۴۶۵ ± ۲۳۲	۳۸۰ ± ۲۲۳	-۷۶ ± ۱۵۱	-۱۶/۳	
دارونما	۴۲۴ ± ۲۰۵	۳۸۴ ± ۱۸۲	-۴۰ ± ۲۱۲	-۹/۴	
*P=۰/۰۰۱ کلسترول HDL					
گروه درمانی	مقدار اولیه #	مقدار پس از دو ماه #	متوسط تغییرات #	درصد تغییر	
اسید نیکوتینیک	۴۰/۲ ± ۱۲/۶	۵۲/۳ ± ۱۵/۰	+۱۲/۴ ± ۱۶/۵	+۳۰/۸	
اسید نیکوتینیک + کلستیرامین	۴۰/۷ ± ۱۳/۳	۵۰/۰ ± ۱۶/۹	+۶/۵ ± ۲۳/۸	+۱۶/۰	
کلوفیبرات	۴۲/۵ ± ۱۲/۲	۴۶/۶ ± ۱۵/۵	+۳/۶ ± ۱۷/۵	+۸/۵	
آنتوم	۴۱/۹ ± ۱۶/۸	۴۲/۵ ± ۱۰/۸	+۰/۴ ± ۱۷/۹	+۱/۰	
دارونما	۴۳/۸ ± ۱۳/۴	۴۱/۰ ± ۱۴/۰	-۲/۴ ± ۱۷/۶	-۵/۴	

* آنالیز واریانس

انحراف معیار ± میانگین

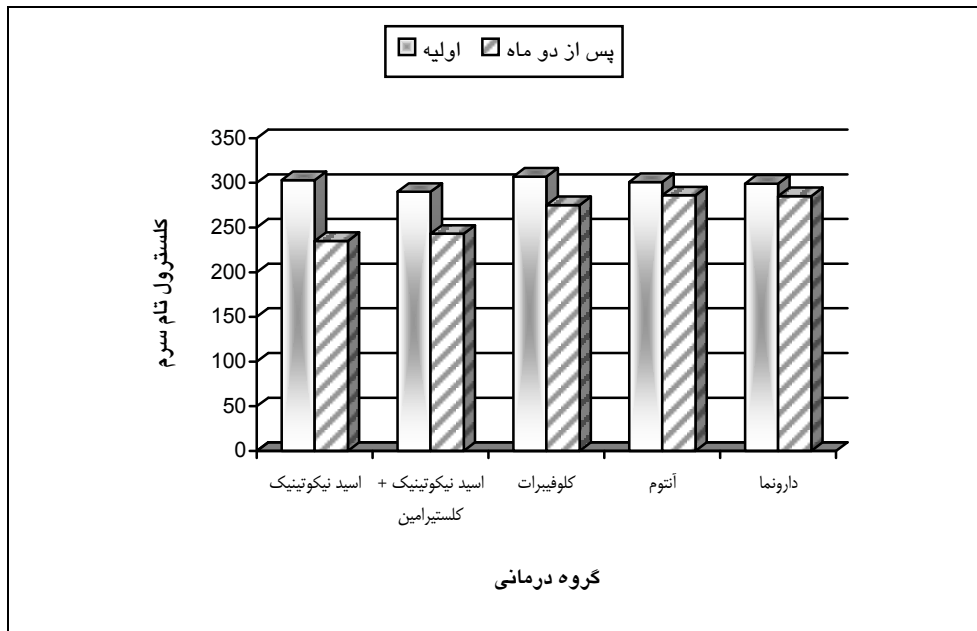
اسیدنیکوتینیک، گرگرفتگی، کهیر و خارش، در گروه مجموع اسیدنیکوتینیک و کلستیرامین، گرگرفتگی، یبوست و تهوع - استفراغ، در گروه کلوفیبرات، دردشکم و ضعف و خستگی و در گروه‌های آنتوم و دارونما غیراختصاصی بوده است.

تغییرات ایجاد شده در سایر یافته‌های بیوشیمیایی خون بیماران شامل قند ناشتا، اسیداوریک، نیتروژن اوره (BUN)، کراتینین،

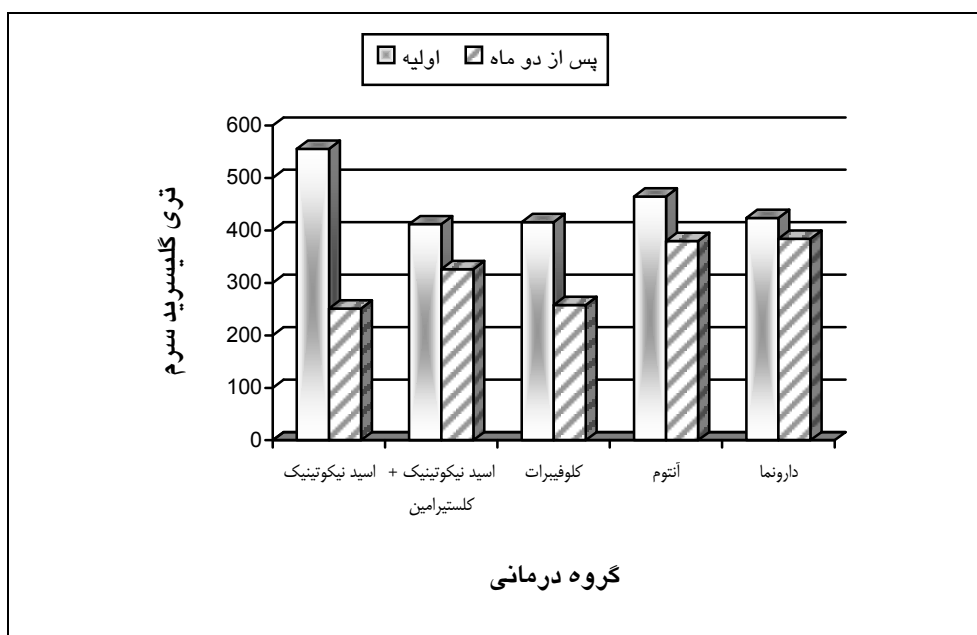
از نظر میزان شکایت بیماران از مصرف دارو، در مجموع، ۳۸/۴ درصد از بیماران دچار مشکل شدند که بیشترین شکایت در گروه مجموع اسیدنیکوتینیک و کلستیرامین (۷۴/۰ درصد) و پس از آن در گروه اسیدنیکوتینیک (۵۴/۸ درصد) می‌باشد. میزان شکایت از بروز عوارض دارویی در گروه کلوفیبرات ۴۲/۲ درصد، در گروه آنتوم ۱۶ درصد و در گروه دارونما ۲۰/۵ درصد بوده است. شایع‌ترین شکایات در گروه

آزمایش‌های بیوشیمیایی، بین گروه‌های مختلف درمانی، در مورد قند ناشتا، آنزیم‌های SGOT و SGPT، و آلکالن فسفاتاز معنی‌دار بوده و در مورد بقیه موارد معنی‌دار نیست.

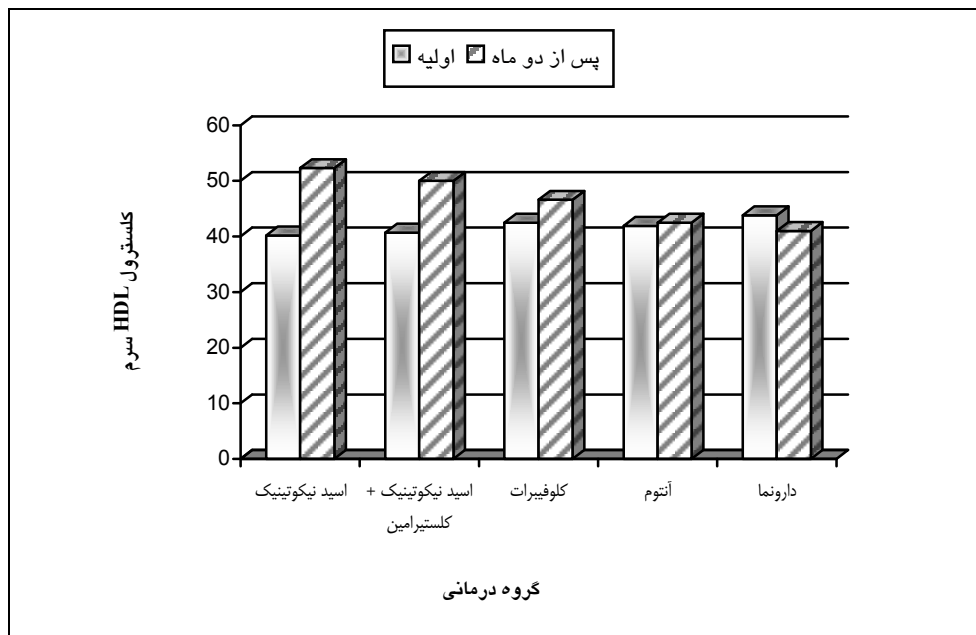
بیلی‌روبین تام، آنزیم‌های SGOT و SGPT، آلکالن فسفاتاز، و پروتئین تام، پس از دو ماه درمان، به تفکیک گروه‌های درمانی در جدول شماره ۴ آمده است. تفاوت موجود در تغییرات ایجاد شده در نتایج



شکل شماره ۱- میزان تغییرات کلسترول تام سرم پس از دو ماه درمان در پنج گروه درمانی ($P < 0.000$)



شکل ۲- میزان تغییرات تری‌گلیسرید سرم پس از دو ماه درمان در پنج گروه درمانی ($P < 0.000$)



شکل شماره ۳- میزان تغییرات کلسترول HDL سرم پس از دو ماه درمان در پنج گروه درمانی ($P = 0.001$)

جدول شماره ۴- درصد تغییرات ایجادشده در سایر یافته‌های بیوشیمیایی خون، پس از دو ماه درمان، در گروه‌های پنج‌گانه

P value	گروه‌های درمانی (درصد تغییرات)					
	دارونما	آنتوم	کلوفیبرات	اسید نیکوتینیک + کلاستیرامین	اسید نیکوتینیک	یافته‌های بیوشیمیایی خون
۰/۰۰۷	+۶/۹	+۶/۰	-۱/۴	+۱۲/۵	+۱۸/۹	قند ناشتا
۰/۰۵۹	-۱/۲	-۵/۲	-۱۴/۵	+۱۲/۵	+۷/۷	اسید اوریک
۰/۳۶۶	+۴/۲	+۳/۸	+۹/۰	-۷/۲	-۷/۰	نیترژن اوره (BUN)
۰/۷۰۶	+۸/۰	-۱/۰	+۱/۰	+۶/۰	+۳/۰	کراتینین
۰/۸۸۹	-۳/۳	-۵/۰	-۲۰/۰	-۱۸/۶	-۲۵/۷	بیلی‌روبین تام
۰/۰۰۱	-۵/۵	-۱۷/۷	+۱۲/۶	+۶/۲	+۱۰/۷	آنزیم SGOT
۰/۰۰۲	-۴/۸	-۱۶/۲	+۲۲/۶	+۲۲/۱	+۷/۳	آنزیم SGPT
۰/۰۰۱	-۶/۰	-۱۰/۳	-۳۱/۵	+۱۴/۳	-۱/۹	الکالین فسفاتاز

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در کسانی که افزایش چربی خون توأم دارند (بالا بودن کلسترول و تری‌گلیسرید به شکل هم‌زمان) داروی آنتوم در مدت زمان دوماه، نتوانسته است تغییرات مثبت (کاهش میزان کلسترول تام و تری‌گلیسرید و افزایش کلسترول HDL سرم) معنی‌داری در وضعیت چربی‌های خون بیماران ایجاد نماید. همان‌گونه که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود، تأثیر این دارو بر کاهش کلسترول تام بیماران تقریباً با تأثیر دارونما برابر بوده و طبیعتاً از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با آن ندارد. این در حالی است که داروی شناخته‌شده‌ای مانند اسید نیکوتینیک، واضحاً سبب بهبود وضعیت کلسترول تام بیماران شده است. با توجه به عدم امکان اندازه‌گیری مستقیم کلسترول LDL و همچنین بالا بودن میزان تری‌گلیسرید در بیماران این مطالعه و به دنبال آن دقیق نبودن محاسبه این نوع از کلسترول با استفاده از فرمول فریدوالد [۳۲، ۳۳]، همان‌گونه که مشاهده می‌شود فقط از کلسترول تام که آن هم ارزش بسیار بالایی در پیش‌بینی خطرات بعدی برای بیمار دارد [۹]، استفاده شده است.

در مورد اثر آنتوم بر تری‌گلیسرید و کلسترول HDL، هرچند در ظاهر کمی بهتر از دارونما عمل کرده است، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبوده و قابل اعتماد نمی‌باشد. در این مورد هم دیده می‌شود که داروهای اسید نیکوتینیک و کلوفیبرات بر تری‌گلیسرید و تنها اسید نیکوتینیک بر کلسترول HDL اثر مثبتی نسبت به دارونما و آنتوم داشته‌اند. این در حالی است که با مراجعه به جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود که تنها ۴ درصد از بیماران گروه

آنتوم مصرف دارویی کمتر از ۵۰ درصد داشته‌اند و از نظر کمپلیانس دارویی، بیماران این گروه در رتبه دوم قرار گرفته‌اند. همچنین در جدول شماره ۱ دیده می‌شود که گروه آنتوم کمترین خروج از مطالعه قبل از دو ماه (۱۵/۳ درصد) را دارند. می‌توان گفت که یکی از دلایل اصلی این موضوع کم بودن شکایت‌های بیماران از بروز عوارض دارویی است، به شکلی که همان‌طور که در نتایج اشاره شد کمترین شکایت‌ها مربوط به گروه آنتوم بوده است. همچنین شایان توجه است که از نظر ایجاد تغییرات در نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی انجام شده، آنتوم تفاوت معنی‌داری در هیچیک از موارد با دارونما ندارد. هرچند که در بعضی موارد وضعیت بهتری را از نظر ظاهری ایجاد کرده است (جدول شماره ۴). البته باید توجه داشت که بررسی شکایت‌ها و تغییرات بیوشیمیایی در این مطالعه، همه موارد را در بر نگرفته است و بعضی از عوارض گزارش شده برای این دارو مانند ایجاد آلرژی [۳۴]، ژنوتوکسیسیته [۳۵] و ایجاد موتاسیون [۳۶، ۳۵] را شامل نمی‌شود. با عنایت به این مطالعه، می‌توان گفت که در مورد داروهای شناخته شده و درحال مصرف، چه از نظر اثرات درمانی و چه از نظر ایجاد تغییرات و عوارض ناخواسته، نتایج به دست آمده با یافته‌های قبلی در این زمینه تطابق زیادی دارد. ولی در مورد داروی آنتوم، با توجه به این که مطالعات زیادی در مورد اثرات و عوارض آن بر روی انسان انجام نگرفته، نمی‌توان نتایج این مطالعه را با سایر موارد مشابه مقایسه کرد. اما به هر حال نتایج در این کارآزمایی بالینی برعلیه مفید بودن این دارو برای کنترل چربی‌های خون در انسان است.



سبب به ثمر رسیدن این تحقیق شد، اعم از مسؤولین و سایر همکاران تحقیقاتی تشکر می‌نماییم. در این میان جا دارد که از همکار تحقیقاتی عزیزمان و زحمات فراوان ایشان یادی کنیم، سرکار خانم دکتر رویا رضایی که اکنون چشم از جهان فرو بسته است، روحش قرین رحمت ایزدی باد. همچنین از شرکت‌های دارویی "ایران داروک" و "سبحان" به دلیل در اختیار قرار دادن بخشی از داروهای مورد استفاده در این مطالعه، به شکل رایگان، تشکر می‌کنیم.

جدول اختصارات	
CHD	Coronary Heart Disease
LDL	Low-Density Lipoprotein
HDL	High-Density Lipoprotein
TLS	Therapeutic Lifestyle Changes
BUN	Blood Urea Nitrogen
SGOT	Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamate Pyruvate Transaminase
CHOD-PAP	CHolesterol OxiDase-Peroxidase-AmidoPyrine
GPO PAP	Glycerol Phosphate Oxidase-Peroxidase-AmidoPyrine
BMI	Body Mass Index

باید دقت کرد که علی‌رغم این که در این مطالعه تقسیم تصادفی بیماران در گروه‌های مختلف به شکل مناسبی صورت گرفته و همچنین خروج تعدادی از بیماران قبل از پایان مطالعه از الگوی خاصی تبعیت نکرده است که هر دوی این مطالب به قابل اعتمادتر بودن نتایج آن کمک می‌کند، اما به هرحال براساس یک مطالعه آن هم به مدت دوماه شاید نتوان با قطعیت در مورد این دارو اظهار نظر کرد، ولی می‌توان یادآور شد که اولاً در مورد اعتماد به این دارو برای درمان بیماری افزایش چربی خون و همچنین عوارض ناخواسته آن باید محتاط‌تر عمل نمود، ثانیاً برای اظهارنظر دقیق‌تر در این مورد نیاز به مطالعات گسترده‌تر و طولانی‌تری می‌باشد. همچنین باید دقت کرد این مطالعه در یک نوع از انواع افزایش چربی خون (افزایش کلسترول و تری‌گلیسرید توأم) صورت گرفته که نیاز به انجام مطالعه در سایر انواع این بیماری نیز احساس می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که در مرکز تحقیقات قلب و عروق ما را یاری دادند و حمایت‌های ایشان

منابع

1. معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، آمار ۲۴ شهر انتخابی کشور در سال ۱۳۶۹ نشریه ش ۱۹۸. آذرماه ۱۳۷۰ ص ۶.
2. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، طرح بررسی وضعیت سلامت و بیماری مردم تهران ۱۳۶۹.
3. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang CH, Heiss G. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:861-7.
4. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Bureau of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-76.
5. Heart and Stroke Foundation of Canada. Heart disease and stroke in Canada. In: Reeder B, Chockalingam A, Dagenais G, MacLean D, Nair C, Petrasovits A, et al., editors. Ottawa: The Foundation; 1997.

6. Mortality statistics. In: Center for Health Statistics. Washington State Heart Disease and Stroke Prevention Plan. Olympia: Washington State Department of Health, 1995: 1.
7. White AA. Mapping and geographic display of data. *Stat. Med.* 1995; 14:697-9.
9. Grundy S, et al. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
10. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.
11. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823-8.
12. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results, I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984a; 251:351-64.
13. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results, II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984b; 251:365-74.
14. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 1112-9.
8. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1988. Vol. 2. Mortality. Part A. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1991. (DHHS publication no. (PHS) 91-1101).
15. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322:1700-7.
16. Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115:687-93.
17. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81:7B-12B.
18. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur. Heart. J.* 1998a; 19(suppl M):M8-M14.
19. Pelkonen R, Nikkila EA, Koskinen S, Penttinen K, Sarna S. Association of serum lipids and obesity with cardiovascular mortality. *BMJ* 1977; 2:1185-7.
20. Glynn RJ, Rosner B, Silbert JE. Changes in cholesterol and triglyceride as predictors of ischemic heart disease in men. *Circulation* 1982; 66:724-31.
21. Petersson B, Trelle E, Hood B. Premature death and associated risk factors in urban middle-aged men. *Am. J. Med.* 1984; 77:418-26.
22. Aberg H, Lithell H, Selinus I, Hedstrand H. Serum triglycerides are a risk factor for myocardial infarction but not for angina

- pectoris: results from a ten-year follow-up of Uppsala primary preventive study. *Atherosclerosis* 1985; 54:89-97.
- 23.** Carlson LA, Bottiger LE. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women: results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta. Med. Scand.* 1985; 218:207-11.
- 24.** Lapidus L, Bengtsson C, Lindquist O, Sigurdsson JA, Rybo E. Triglycerides--main lipid risk factor for cardiovascular disease in women? *Acta. Med. Scand.* 1985; 217:481-9.
- 25.** Tverdal A, Foss OP, Leren P, Holme I, Lund-Larsen PG, Bjartveit K. Serum triglycerides as an independent risk factor for death from coronary heart disease in middle-aged Norwegian men. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129:458-65.
- 26.** Bainton D, Miller NE, Bolton CH, Yarnell JW, Sweetnam PM, Baker IA, Lewis B, Elwood PC. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Br. Heart J.* 1992; 68:60-66.
- 27.** Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79:8-15.
- 28.** Abbott RD, Wilson PWF, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1988; 8:207-11.
- 29.** Frick MH, Elo MO, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317:1237-45.
- 30.** Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br. Heart J.* 1978; 40:1069-118.
- 31.** Yazdanparast R, Alavi M. Antihyperlipidaemic and antihypercholesterolaemic effects of *Anethum graveolens* leaves after the removal of furocoumarins. *Cytobios.* 2001; 105:185-91.
- 32.** Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18:499-502.
- 33.** McNamara JR, Cohn JS, Wilson PW, Schaefer EJ. Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin. Chem.* 1990; 36:36-42.
- 34.** Garcia-Gonzalez JJ, Bartolome-Zavala B, Fernandez-Melendez S, Barcelo-Munoz JM, Miranda Paez A, Carmona-Bueno MJ, Vega-Chicote JM, Negro Carrasco MA, Ameal Godoy A, Pamies Espinosa R. Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88:518-22.
- 35.** Lazutka JR, Mierauskiene J, Slapsyte G, Dedonyte V. Genotoxicity of dill (*Anethum graveolens* L.), peppermint (*Mentha piperita* L.) and pine (*Pinus sylvestris* L.) essential oils in human lymphocytes and *Drosophila melanogaster*. *Food Chem. Toxicol.* 2001; 39:485-92.

36. Fukuoka M, Yoshihira K, Natori S, Sakamoto K, Iwahara S, Hosaka S, Hirono I. Characterization of mutagenic principles and carcinogenicity of dill weed and seeds. *J. Pharmacobiodyn.* 1980; 3:236-44.