

## بررسی مقایسه‌ای اثرات درمانی و عوارض کوتاه مدت آنتوم با اسید نیکوتینیک، کلستیرامین، مجموع آنها و دارونما در افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی با روش دو سوکور و انتخاب تصادفی نمونه‌ها

اکبر فتوحی<sup>۱\*</sup>، فریبا اصغری<sup>۲</sup>، عظیم میرزازاده<sup>۳</sup>، فرشید علاءالدینی<sup>۴</sup>، کامران یزدانی<sup>۵</sup>، آرش آریا<sup>۶</sup>، اکبر صفایی<sup>۷</sup>، جواد وفادار<sup>۸</sup>

۱- اپیدمیولوژیست، گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- متخصص طب کار

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

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

۵- پزشک عمومی

۶- متخصص قلب و عروق

۷- متخصص پاتولوژی

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

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

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

### چکیده

آنتوم یک داروی گیاهی است که علی‌رغم عدم انجام مطالعات بالینی در مورد اثرات درمانی و عوارض احتمالی آن به طور گسترده‌ای به عنوان داروی پایین آورنده چربی خون در ایران مصرف می‌شود. این کارآزمایی بالینی به منظور بررسی اثرات درمانی و عوارض کوتاه مدت آنتوم و مقایسه آن با اسید نیکوتینیک و کلستیرامین در افراد با کلسترول بالا انجام شده است. در این مطالعه ۲۰۱ بیمار مبتلا به هیپرکلسترولمی تنها مورد بررسی قرار گرفته‌اند که با دو بار آزمایش پی‌پی به فاصله حداقل دو هفته تشخیص داده شدند. بیماران پس از دو هفته رژیم غذایی به طور تصادفی در ۵ گروه زیر قرار گرفتند: ۱- کلستیرامین روزانه ۱۲ گرم ۲- اسید نیکوتینیک روزانه ۳ گرم ۳- مجموع کلستیرامین روزانه ۳ گرم و اسید نیکوتینیک روزانه ۱۲ گرم ۴- آنتوم روزانه شش قرص ۵- دارونما. ۱۱۴ نفر از بیماران پیگیری دو ماهه را به پایان رسانده‌اند. بعد از دو ماه از بیماران آزمایش مجدد به عمل آمده است که بیماران تحت درمان با آنتوم کاهش ۲/۰ درصد را در میزان کلسترول تام سرم پلاسما نشان می‌دهند. تری‌گلیسرید در گروه آنتوم ۳/۱ درصد افزایش یافته است که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. شایعترین عارضه در گروه آنتوم شکایات غیر اختصاصی مانند ضعف و بی‌حالی بوده است و یک مورد نیز قطع دارو به دلیل دل درد رخ داده است. در گروه آنتوم، افزایش نیتروزن اوره خون (BUN) به میزان ۲/۲ mg/dl (P=۰/۰۱۶) و کراتینین به میزان ۰/۱۲ mg/dl (P=۰/۰۱۹) مشاهده شده است. باتوجه به نتایج به دست آمده آنتوم از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری با گروه دارونما در کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید نداشته و در مقایسه با سایر داروهای شناخته شده موثر نبوده است. از طرف دیگر به اثرات مشاهده شده آنتوم بر روی HDL-C، نیتروزن اوره و کراتینین سرم نیز باید توجه نمود.

کل واژگان: آنتوم، هیپرکلسترولمی، اسید نیکوتینیک، کلستیرامین، کارآزمایی بالینی



## مقدمه

ترکیب هر دو و همچنین دارونما در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی ایزوله بوده است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه بخشی از مطالعات گسترده‌ای است که بر روی گروه‌های مختلف بیماران مبتلا به اختلال چربی خون در کلینیک چربی خون (از واحدهای مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تهران) انجام گرفته است. این مطالعه یک کارآزمایی بالینی با گروه کنترل (دارونما)، دوسوکور و با انتخاب تصادفی نمونه‌ها می‌باشد.

### نمونه‌گیری

بیماران مورد مطالعه از میان افراد بالای ۱۵ سالی انتخاب شده‌اند که به کلینیک چربی خون واقع در بیمارستان دکتر شریعتی تهران مراجعه کرده‌اند و دارای کلسترول برابر یا بالاتر از ۲۴۰ mg/dl و تری-گلیسرید کمتر از ۲۵۰ mg/dl بوده‌اند و دارای معیارهای خروج نبوده‌اند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بوده‌اند از قند ناشتای بالای 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 زخم معده، سابقه ابتلا به نقرس یا اسید اوریک بالای ۸ mg/dl، سابقه گلوکوم، خانم‌های حامله یا شیرده، مصرف داروهای ایزونیازید، داروهای ضد انعقاد خوراکی، دیژیتال، هورمون‌های تیروئیدی، داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون و پروبنسید (که با داروهای مورد آزمایش تداخل دارند) و مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون طی شش ماه اخیر.

### روش‌های آزمایشگاهی

امروزه بیماری‌های قلبی عروقی به عنوان علت اصلی مرگ و میر انسان‌ها شناخته شده است. آنالیز اخیر مطالعه فرامینگهام بیانگر آن است که اختلالات چربی خون هنوز به عنوان یک عامل خطر مهم قلبی عروقی می‌باشد و در کشور ما نیز بر اساس مطالعه‌ای مقطعی در سال ۱۳۶۹ که بر روی جمعیت بالای ۳۰ سال تهرانی انجام گرفت بیماری‌های ایسکمیک قلب از شایعترین علل مرگ و میر جمعیت فعال کشور ما است [۱،۲]. نکته مهم آنکه دیس‌لیپیدمی از عوامل خطر قابل اصلاح می‌باشد به طوری که مطالعات Lipid Research Clinic [۳] و Helsinki heart Study [۴] کاهش معنی‌داری در بیماری‌های قلبی عروقی به دنبال بهبود وضعیت چربی‌های خون مشاهده شده است.

برای اصلاح این عامل خطر عمده قلبی عروقی بعد از رژیم غذایی و ورزش که به عنوان پایه‌های مهم درمانی اختلالات چربی خون می‌باشد، داروهای پایین آورنده چربی خون اهمیت به سزایی دارند. علاوه بر داروهای شناخته شده پایین آورنده چربی خون در سال‌های اخیر دارویی با ترکیب گیاهی به نام آنتوم معرفی شده است. این دارو ترکیبی از چهار گیاه *Cichorium intybus*, *Anethum graveolens*, *Fumaria parviflora* و *Citrus sp.* می‌باشد. در مراجع خارجی ذکری از این ترکیب گیاهی به عنوان پایین آورنده چربی خون به میان نیامده است هر چند در موارد دیگری مطالعه شده است. در منابع داخلی نیز مطالعه مدونی در اثرات آن بر روی چربی خون مشاهده نشد. با توجه به مصرف گسترده‌ای که این دارو با و بدون تجویز پزشک در کشور دارد، هدف از اجرای این مطالعه بررسی اثرات این ترکیب بر چربی‌های خون و عوارض جانبی کوتاه مدت آن در مقایسه با داروهای اسید نیکوتینیک، کلستیرامین و

قرار گرفتن تصادفی بیماران در گروه‌های درمانی مختلف توسط افرادی انجام شده است که هیچ دخالتی در اندازه‌گیری و جمع‌آوری اطلاعات بیماران نداشته‌اند. در طول مطالعه بیماران در فواصل دو هفته‌ای به کلینیک چربی خون مراجعه می‌نمودند و ضمن اینکه از لحاظ میزان مصرف دارو، رژیم غذایی و وجود عوارض دارویی احتمالی مورد پرسش واقع می‌شدند، داروی لازم برای دو هفته دیگر در اختیارشان قرار می‌گرفت.

در ابتدای مطالعه از تمام بیماران آزمایش خون برای اندازه‌گیری تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL-C، تست‌های کبدی شامل (Alanine aminotransferase) ALT، (Aspartate aminotransferase) AST، آلکالین-فسفاتاز، بیلی‌روبین پلاسما، پروتئین پلاسما، آزمایش‌های کلیوی شامل کراتینین و BUN، قند خون ناشتا و اسید اوریک به عمل آمده است و بعد از دو ماه دریافت دارو مجدداً تمام آزمایش‌های فوق تکرار شده است.

### تجزیه و تحلیل آماری

پس از انجام مطالعه و جمع‌آوری اطلاعات، تمامی آنها قبل از انجام تجزیه و تحلیل مورد بررسی قرار گرفته‌اند. اختلاف متغیرهای کمی بین گروه‌های درمانی با آنالیز واریانس و تست شفه (Scheffe) مورد بررسی قرار گرفته است. در مواردی که توزیع متغیرها از نرمال فاصله فاحشی داشته یا اختلاف واریانس‌ها معنی‌دار بوده از معادل‌های غیرپارامتری آنها شامل کروسکال - والیس (Kruskal - Wallis) و من‌ویتنی (Mann - Whitney) استفاده شده است.

### نتایج

تمام خونگیری‌ها توسط کاردان‌های علوم آزمایشگاهی که در تمام طول طرح با ما همکاری می‌کردند با روش یکسانی بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا انجام گرفته است. بعد از خونگیری سرم نمونه‌ها جدا گشته و بعد از منجمد کردن در فاصله کمتر از یک هفته توسط آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق آنالیز شده‌اند. کلسترول تام سرم و HDL-C با روش آنزیمی ChoD-PAP و با رآژانت Kone و با اتوآنالایزر Specific Kone اندازه‌گیری شده است.

برای اندازه‌گیری HDL-C ابتدا نمونه توسط سولفات دکستران رسوب داده شده است. تری‌گلیسرید با روش آنزیمی GPO PAP و با رآژانت و اتوآنالایزر Kone اندازه‌گیری شده است. LDL-C از طریق فرمول استاندارد فریدوالد محاسبه شده است:

$$LDL-C = Total\ cholesterol - (HDL-C + TG / 5)$$

تمام مراحل خونگیری و آنالیز نمونه‌ها توسط افرادی انجام شده است که اطلاعی از گروه درمانی بیماران نداشته‌اند.

### پیگیری

بعد از پذیرش بیماران بر اساس معیارهای ذکر شده فوق به تمام افراد مورد نظر در این طرح توصیه‌هایی در جهت تغییر در وضعیت زندگی شامل رژیم غذایی و انجام ورزش داده شده است و همچنین معاینه فیزیکی و اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک در ابتدای مطالعه انجام شده است و بعد از دو هفته بیماران به صورت تصادفی سیستماتیک در پنج گروه درمانی شامل کلستیرامین روزانه ۱۲ گرم، اسید نیکوتینیک روزانه ۳ گرم، مجموع کلستیرامین روزانه ۱۲ گرم و اسید نیکوتینیک روزانه ۳ گرم، آنتوم روزانه شش قرص و دارونما، قرار گرفته‌اند.

بدو ورود و همچنین توزیع جنسی، متوسط سنی، BMI (Body Mass Index) و شیوع مصرف سیگار

در این مطالعه ۲۰۱ بیمار در پنج گروه به صورت تصادفی قرار گرفته‌اند. پنج گروه درمانی از لحاظ کلسترول تام سرم، تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C

**جدول شماره ۱- توزیع بیماران در گروه‌های درمانی و تعداد و درصدی از بیماران که مطالعه را به پایان رسانده‌اند**

جمع	دارونما	آنتوم	کلستیرامین اسید نیکوتینیک	اسید نیکوتینیک	کلستیرامین	
۲۰۱	۴۳	۴۰	۳۷	۴۰	۴۱	بیماران وارد شده بیمارانی که در پیگیری دو ماهه مراجعه کرده‌اند تعداد (در صد)
(۵۶/۷) ۱۱۴	(۶۰/۵) ۲۶	(۷۵/۰) ۳۰	(۴۵/۹) ۱۷	(۵۲/۵) ۲۱	(۴۸/۸) ۲۰	

**جدول شماره ۲- میزان مصرف دارو توسط بیماران در پنج گروه درمانی**

میزان مصرف دارو			گروه درمانی
کمتر از ۵۰ درصد	۵۰ تا ۷۵ درصد	بیش از ۷۵ درصد	
۱ (۵/۰)	۷ (۳۵/۰)	*۱۲ (۶۰/۰)	کلستیرامین
۸ (۱۴/۳)	۲ (۳۳/۳)	۱۱ (۵۲/۴)	اسید نیکوتینیک
۱ (۵/۹)	۶ (۳۵/۳)	۱۰ (۵۸/۸)	اسید نیکوتینیک - کلستیرامین
۴ (۱۳/۳)	۵ (۱۶/۷)	۲۱ (۷۰/۰)	آنتوم
-	۵ (۱۹/۲)	۲۱ (۸۰/۸)	دارونما

\* (درصد) تعداد

نمی‌کرده است. علل اصلی حذف بیماران، عوارض دارویی و دوری راه بوده است.

اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشته‌اند، که بیانگر موفقیت جایگزاری تصادفی نمونه‌ها است.

#### میزان مصرف دارو

میزان مصرف دارو در گروه‌های درمانی از طریق پرسش از بیمار در مورد داروهای مصرف نکرده تعیین گردیده است. در جدول شماره ۲ میزان مصرف دارو در پنج گروه ارائه شده است. همانگونه که ملاحظه می‌گردد میزان مصرف دارو در گروه اسید نیکوتینیک از همه گروه‌ها کمتر بوده است در حالی که میزان مصرف دارو در گروه آنتوم بهتر از سه دارو دیگر بوده است.

#### تغییرات چربی‌های خون

#### میزان خروج از مطالعه

از ۲۰۱ بیمار مورد بررسی ۱۱۴ نفر مطالعه را به پایان رسانده‌اند که ۵۶/۷ درصد بیماران را شامل می‌شود (جدول شماره ۱).

در مقایسه بیماران خارج شده از مطالعه و بیمارانی که مطالعه را تا انتها به پایان برده‌اند، هیچگونه تفاوتی از لحاظ تری‌گلیسرید، کلسترول تام سرم، HDL-C و LDL-C بدو ورود و جنس، سن و BMI وجود نداشته است. بنابراین حذف بیماران در گروه‌های درمانی مختلف از الگوی خاصی تبعیت

معنی‌دار بوده ( $P < 0.001$ )، درحالی که گروه آنتوم با گروه دارونما با کاهش ۳/۰ درصد در کلسترول تام سرم، تفاوت معنی‌داری نداشته است.

در شکل شماره ۲ تغییرات تری‌گلیسرید ارایه شده است. گروه آنتوم ۳/۱ درصد افزایش، گروه کلستیرامین ۱/۶ درصد افزایش، گروه اسید نیکوتینیک ۳۱/۱ درصد کاهش، گروه مجموع کلستیرامین - اسید نیکوتینیک ۹/۸ درصد کاهش و گروه دارو نما ۵/۳ درصد کاهش در تری‌گلیسرید را نشان می‌دهد. تفاوت اسید نیکوتینیک با کلستیرامین، آنتوم و دارونما معنی‌دار است ( $P = 0.041$ ). افزایش ۳/۱ درصد تری‌گلیسرید در گروه آنتوم از نظر آماری معنی‌دار نیست. تنها کاهش تری‌گلیسرید در گروه اسید نیکوتینیک معنی‌دار است ( $P < 0.001$ ).

تغییرات کلسترول تام سرم، تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C بعد از دو ماه دریافت دارو در هر یک از گروه‌های درمانی در جدول شماره ۳ ارایه شده است.

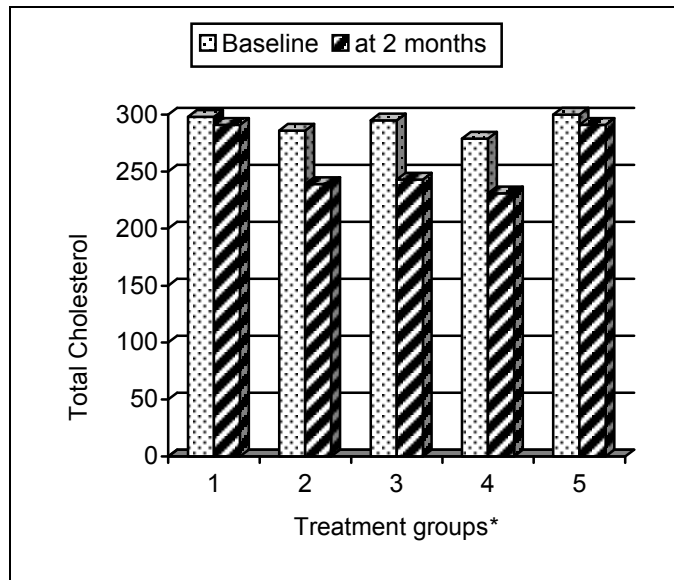
همان‌گونه که در شکل شماره ۱ ملاحظه می‌شود بیماران تحت درمان با آنتوم کاهش ۲/۰ درصد را در میزان کلسترول تام سرم نشان می‌دهند. در حالی که سه گروه درمانی کلستیرامین، اسید نیکوتینیک و مجموع اسید نیکوتینیک - کلستیرامین به ترتیب ۱۶/۴، ۱۷/۲ و ۱۷/۲ درصد کاهش در کلسترول تام سرم را نشان می‌دهند. از نظر آماری در دو گروه آنتوم و دارونما تفاوت کلسترول قبل و بعد از درمان معنی‌دار نبوده است، اما سه گروه دیگر به طور معنی‌داری کلسترول را کاهش داده‌اند ( $P < 0.001$ ). تفاوت بین آنتوم و سه گروه دارویی اول

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

گروه درمانی	مقدار اولیه	دوماه پس از درمان	متوسط تغییرات	درصدتغییرات
<b>کلسترول تام سرم</b>				
کلستیرامین	۲۸۶±۵۱	۲۳۹±۴۱	-۴۷±۴۷	-۱۶/۴
اسید نیکوتینیک	۲۹۵±۵۸	۲۴۳±۵۱	-۵۱±۴۹	-۱۷/۲
اسید نیکوتینیک + کلستیرامین	۲۷۹±۳۰	۲۳۱±۳۴	-۴۸±۳۹	-۱۷/۲
آنتوم	۲۹۸±۶۸	۲۹۱±۷۴	-۶±۵۰	-۲/۰
دارونما	۳۰۰±۴۴	۲۹۱±۴۷	-۹±۴۴	-۳/۰
<b>تری‌گلیسرید</b>				
کلستیرامین	۱۸۶±۴۸	۱۸۹±۵۹	+۳±۶۹	+۱/۶
اسید نیکوتینیک	۱۷۰±۴۷	۱۱۷±۳۹	-۵۳±۵۵	-۳۱/۱
اسید نیکوتینیک + کلستیرامین	۱۷۲±۵۳	۱۵۴±۶۳	-۱۷±۷۱	-۹/۸
آنتوم	۱۶۰±۴۹	۱۶۵±۵۹	+۵±۴۶	+۳/۱
دارونما	۱۹۰±۴۱	۱۸۰±۱۰۳	-۱۰±۹۸	-۵/۲
<b>HDL-C</b>				
کلستیرامین	۵۲±۱۲	۵۳±۱۱	+۰/۳±۱۲	+۰/۵
اسید نیکوتینیک	۵۰±۱۳	۶۱±۱۸	+۱۱±۱۷	+۲۲/۰
اسید نیکوتینیک + کلستیرامین	۴۷±۷	۵۴±۱۴	+۵±۱۷	+۱۰/۶
آنتوم	۵۴±۱۱	۴۹±۱۲	-۴±۱۶	-۷/۴
دارونما	۴۹±۱۰	۵۱±۱۰	+۲±۱۴	+۴/۰
<b>LDL-C</b>				

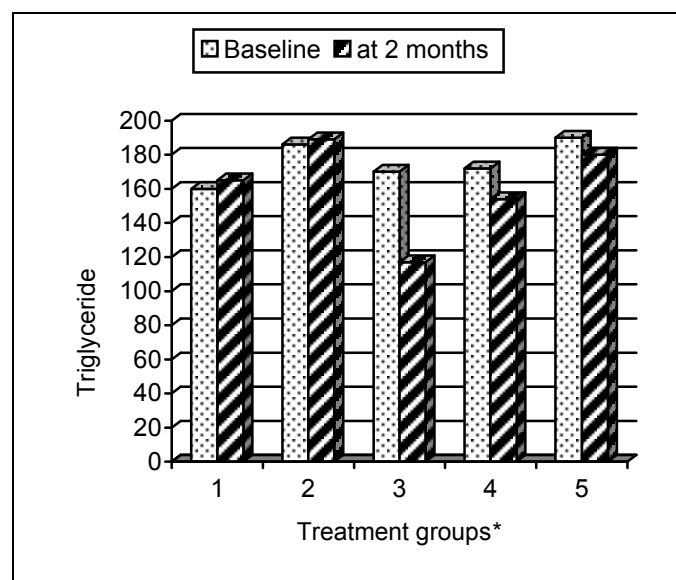
-۲۱/۰	-۳۹±۳۴	۱۴۷±۳۶	۱۸۵±۳۷	کلستیرامین
-۱۴/۵	-۲۸±۵۵	۱۵۵±۴۴	۱۹۲±۶۸	اسید نیکوتینیک
-۱۳/۳	-۲۴±۳۳	۱۴۸±۳۶	۱۸۰±۳۰	اسید نیکوتینیک + کلستیرامین
+۶/۱	+۱۲±۴۶	۲۰۸±۷۶	۱۹۵±۶۹	آنتوم
+۱/۰	+۲±۳۹	۲۰۳±۴۳	۲۰۰±۴۴	دارونما

\*آنالیز واریانس



شکل شماره ۱- میزان تغییرات کلسترول تام سرم در پنج گروه درمانی بعد از دو ماه دریافت دارو ( $P < 0.001$ )

\*گروه‌های درمانی: ۱- آنتوم ۲- کلستیرامین ۳- اسید نیکوتینیک ۴- اسید نیکوتینیک + کلستیرامین ۵- دارونما



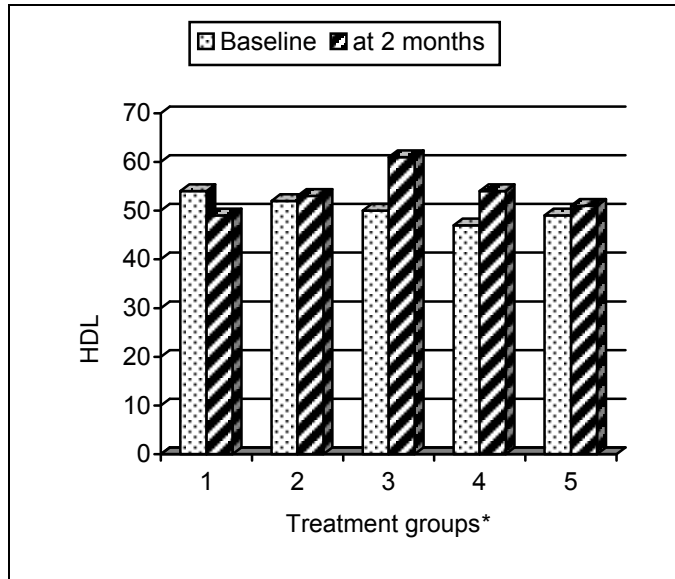
**شکل شماره ۲- میزان تغییرات تری‌گلیسرید در پنج گروه درمانی بعد از دو ماه دریافت دارو (P=۰/۰۴۱)**

\* گروه‌های درمانی: ۱- آنتوم ۲- کلستیرامین ۳- اسید نیکوتینیک ۴- اسید نیکوتینیک + کلستیرامین ۵- دارونما

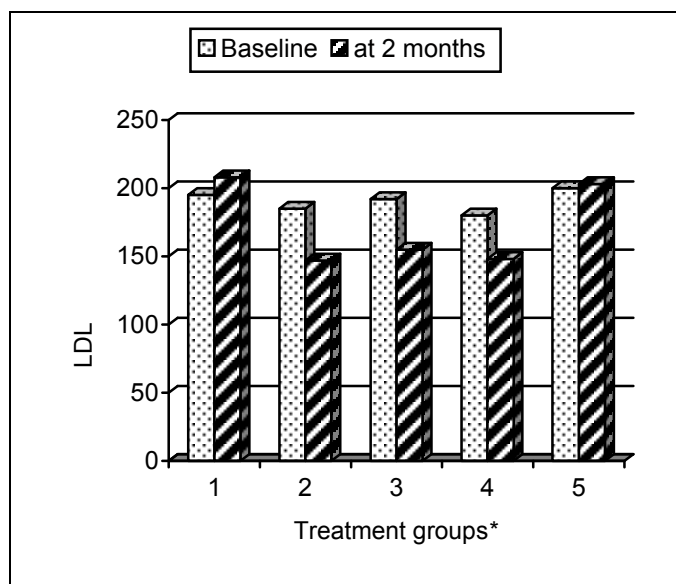
شکل شماره ۳ تغییرات HDL-C را نشان می‌دهد که در گروه آنتوم ۷/۴ درصد کاهش یافته است و در گروه‌های دارونما، اسید نیکوتینیک، و مجموع اسید نیکوتینیک - کلستیرامین به ترتیب ۴/۰، ۲۲/۰ و ۱۰/۶ درصد افزایش یافته است. تفاوت گروه اسید

نیکوتینیک با کلستیرامین، آنتوم و دارونما معنی‌دار است (P=۰/۰۱). کاهش ۷/۴ درصدی HDL-C در گروه آنتوم از نظر آماری معنی‌دار نبوده است (P=۰/۱۲۶).

شکل شماره ۲ تغییرات HDL-C را نشان می‌دهد که در گروه آنتوم ۷/۴ درصد کاهش یافته است و در گروه‌های دارونما، اسید نیکوتینیک، و مجموع اسید نیکوتینیک - کلستیرامین به ترتیب ۴/۰، ۲۲/۰ و ۱۰/۶ درصد افزایش یافته است. تفاوت گروه اسید

**شکل شماره ۳- میزان تغییرات HDL-C در پنج گروه درمانی بعد از دو ماه دریافت دارو (P=۰/۰۱).**

\* گروه‌های درمانی: ۱- آنتوم ۲- کلستیرامین ۳- اسید نیکوتینیک ۴- اسید نیکوتینیک + کلستیرامین ۵- دارونما



شکل شماره ۴- میزان تغییرات LDL-C در پنج گروه درمانی بعد از دو ماه دریافت دارو ( $P < 0.001$ ).

\* گروه‌های درمانی: ۱- آنتوم ۲- کلستیرامین ۳- اسید نیکوتینیک ۴- اسید نیکوتینیک + کلستیرامین ۵- دارونما

گروه آنتوم ۲۴/۰ درصد و گروه دارو نما ۴۳/۵ درصد بوده است. عمده‌ترین شکایت بیمارانی که اسید نیکوتینیک دریافت کرده‌اند گر گرفتگی، کهیر، خارش، و بی حسی یا گزگز اندام‌ها بوده است. بیمارانی که کلستیرامین مصرف کرده‌اند شایعترین شکایت‌شان تهوع، استفراغ و یبوست بوده است. در گروه آنتوم، بیماران شکایت‌های غیراختصاصی مانند ضعف و خستگی داشته‌اند و یک مورد نیز دل درد رخ داد که داروی بیمار قطع شد.

#### تغییرات بیوشیمیایی

در گروه درمانی آنتوم از میان آزمایش‌های انجام شده، تنها تغییرات معنی‌داری که بعد از دو ماه درمان مشاهده شده است، افزایش ۱۵/۹ درصد در BUN (۲/۲mg/dl) در ( $P = 0.016$ ) و ۱۴/۳ درصد افزایش کراتینین (۰/۱۲mg/dl) ( $P = 0.019$ ) بوده است. قند ناشتا در گروه اسید نیکوتینیک به میزان ۱۴/۱ درصد (۱۶/۷mg/dl) و در گروه مجموع اسید نیکوتینیک - کلستیرامین به میزان ۸/۸ درصد

تنها افزایش HDL-C در گروه اسید نیکوتینیک از نظر آماری معنی‌دار بوده است ( $P = 0.015$ ).

تغییرات LDL-C در شکل شماره ۴ نمایش داده شده است. در گروه آنتوم و دارونما به ترتیب ۶/۱ و ۱/۰ درصد افزایش مشاهده می‌شود. در گروه اسید نیکوتینیک، کلستیرامین و مجموع کلستیرامین - اسید نیکوتینیک به ترتیب ۱۴/۵، ۲۱/۰ و ۱۳/۳ درصد کاهش یافته است. تفاوت بین گروه‌های اسید نیکوتینیک و کلستیرامین با آنتوم و دارونما معنی‌دار می‌باشد ( $P < 0.001$ ). افزایش LDL-C مشاهده شده در گروه آنتوم معنی‌دار نبوده است ( $P = 0.737$ )، اما کاهش LDL-C در سه گروه اسید نیکوتینیک، کلستیرامین و مجموع کلستیرامین - اسید نیکوتینیک از نظر آماری معنی‌دار بوده است ( $P < 0.001$ ).

#### عوارض جانبی

بروز عوارض جانبی در گروه کلستیرامین ۴۶/۲ درصد، گروه اسید نیکوتینیک ۶۶/۷ درصد، گروه مجموع کلستیرامین - اسید نیکوتینیک ۹۳/۸ درصد،



سایر اثرات مشاهده اضافه نمود که بیانگر این مطلب است که آنتوم نه تنها در جهت اصلاح وضعیت چربی خون بیماران عمل نکرده است، بلکه وضعیت را بدتر نیز کرده است. این مطالعه تاییدی است بر این نظر که صرفاً گیاهی بودن یک ترکیب دارویی بیانگر بی‌ضرر بودن آن نخواهد بود و انجام مطالعات بالینی کنترل شده در مورد این ترکیبات ضروری است.

نکته قابل ذکر دیگر آنکه این مطالعه محدود به مبتلایان به هیپرکلسترولمی تنها بوده است و بررسی تاثیرات این ترکیب دارویی در بیماران مبتلا به سایر انواع اختلالات لیپیدی ضروری است. نتایج مشاهده شده در مورد اثرات اسید نیکوتینیک و کلستیرامین در مقایسه با دارونما دور از انتظار نبوده و مشابه مطالعات قبلی است. اما نتایج گروه مجموع کلستیرامین - اسید نیکوتینیک با هر یک از داروهای مذکور به تنهایی اثر بخشی کمتری را نشان داده است که می‌تواند دو علت برای آن مطرح کرد. اول آنکه احتمال دارد جذب اسید نیکوتینیک هنگام مصرف همزمان با کلستیرامین دچار اشکال شده باشد و دوم آنکه به دلیل کاهش پذیرش بیماران هنگام مصرف همزمان دو دارو که هر دو مصرف مشکلی دارند از اثربخشی آنها کاسته شده باشد. در گروه‌های درمانی که اسید نیکوتینیک تجویز شده، تغییراتی در قند ناشتا، اسید اوریک و آنزیم‌های کبدی بیماران ایجاد شده است که جز اثرات شناخته شده اسید نیکوتینیک محسوب می‌شود. آنتوم تغییرات معنی‌داری در سایر عوامل بیوشیمیایی اندازه‌گیری

شده به غیر از کراتینین و BUN ایجاد نکرده است. از لحاظ عوارض جانبی در بیماران بررسی شده، آنتوم در مقایسه با سایر داروهای مورد مطالعه شکایت کمتری در بیماران ایجاد کرده است و شایعترین شکایاتی که همراه با مصرف آن ذکر شده است، علائم گوارشی، ضعف و خستگی بوده است.

( $\gamma$ /omg/dl) افزایش یافته است که این افزایش در گروه اسید نیکوتینیک ( $P=0/023$ ) و مجموع اسید نیکوتینیک - کلستیرامین ( $P=0/021$ ) از نظر آماری معنی‌دار بوده است. افزایش در آنزیم‌های کبدی شامل AST، ALT و آلکالن فسفاتاز و همچنین اسید اوریک در گروه‌های درمانی حاوی اسید نیکوتینیک مشاهده شده است.

## بحث

با نگاهی اجمالی به نتایج این مطالعه روشن می‌شود که آنتوم با تغییراتی که در تری‌گلیسرید، کلسترول تام سرم، HDL-C، و LDL-C داده است، موجب بدتر شدن وضعیت چربی‌های خون بیماران شده است. هرچند قدرت مطالعه به حدی نبوده که این مطلب را از لحاظ آماری ثابت کند اما نسبت به سایر داروهای پایین آورنده چربی خون به طور معنی‌داری در جهت منفی اختلاف داشته است. از طرف دیگر در آنتوم به طور معنی‌داری افزایش BUN و کراتینین مشاهده شده است. هر چند اثرات طولانی مدت آن هنوز ناشناخته است. درصدی از بیماران که مطالعه را به پایان رسانده اند ۵۶/۷ درصد بوده است که با توجه به اینکه خروج بیماران از مطالعه الگوی خاصی نداشته است نتایج به دست آمده از این مطالعه قابل اعتماد به نظر می‌رسد.

این بررسی به عنوان اولین مطالعه علمی و قابل اعتماد در مورد اثرات پایین آورنده چربی خون این ترکیب گیاهی چشم‌انداز روشنی از اثرات آن نشان نداده است و این دارو نه تنها به طور مشخص سودمند نبوده بلکه شواهدی از اثرات ناخواسته نیز با آن مشاهده شده است. به نظر می‌رسد کاهش مختصری که این دارو در کلسترول تام سرم ایجاد نموده نیز ناشی از کاهش HDL-C مشاهده شده، باشد. با توجه به نقش محافظتی HDL-C این تغییرات همراه با مصرف آنتوم بسیار مهم به نظر می‌رسد. افزایش LDL-C همراه با مصرف آنتوم را باید به

این پروژه در مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تهران و با حمایت مالی و آزمایشگاهی آن مرکز انجام شده است. محققین این مطالعه بر خود واجب می‌دانند که از مسؤولان محترم شرکتهای دارویی ایران داروک و سبحان به خاطر رایج رایگان بخشی از داروهای مورد استفاده در این طرح، قدردانی نمایند.

در مجموع با توجه به مصرف گسترده این دارو در کشور ما و عدم انجام مطالعات دقیق در این زمینه و همچنین شواهدی دال بر اثرات نامناسب روی چربی‌های خون، کراتینین و BUN باید نسبت به مصرف آن هوشیار بود. این مطالعه ضرورت انجام مطالعات دیگری را بر روی این داروی گیاهی نشان می‌دهد.

## تشکر و قدردانی

### منابع

Prevention trial results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984 ;251: 365 – 74.

4. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 1987;317: 1237 – 45.

۱. معاونت پژوهشی وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، آمار ۲۴ شهر انتخابی کشور در سال ۱۳۶۹ نشریه ش ۱۹۸. آذرماه ۱۳۷۰، ص ۶.

۲. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، طرح بررسی وضعیت سلامت و بیماری مردم تهران، ۱۳۶۹.

3. Lipid Reasearch Clinics Program. The Lipid Reasearch Clinics Coronary Primary