

اثر گیاه تاناستوم پارتنیوم در درمان میگرن

*حبیب الله نعمتی کریموی^۱، حسن رخشنده^۲، حبیب الله اسماعیلی^۳

استادیار مغز و اعصاب،^۲ دکتری داروسازی،^۳ استادیار آمار زیستی

تاریخ دریافت: ۸۶/۱/۳۰ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۷/۸

خلاصه

مقدمه: میگرن دومین علت شایع سردرد می باشد. روشهای مختلفی برای درمان میگرن ذکر شده است، که از آن جمله داروهای گیاهی می باشد. تاناستوم پارتنیوم، نوعی گل داودی از تیره کاسنی می باشد که به طور سنتی در درمان میگرن استفاده شده است. هدف این تحقیق بررسی اثر پودر گیاه تاناستوم در درمان میگرن بوده است.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در سالهای ۸۳ - ۱۳۸۴ در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه اعصاب بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است. ۹۰ بیمار که سردرد میگرن آنها بر اساس معیارهای موسسه بین المللی سردرد شدید تشخیص بیماری آنها قطعی بود، مورد مطالعه قرار گرفتند. این بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۴۵ نفری تقسیم شدند در گروه مورد داروی تاناستوم به صورت کپسولهای ۱۲۵ میلی گرمی که توسط داروسازی زهراوی تهیه شده بود روزانه ۱۲۵ میلی گرمی تجویز شد. به گروه شاهد دارونما داده شد. مشخصات فردی، نتایج درمان در پرسشنامه جمع آوری و با استفاده از آمار توصیفی و آزمونهای من ویتینی و مجذور کای دو پردازش شد.

نتیجه گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که گیاه تاناستوم به طور معنی داری مؤثرتر از دارونما می باشد و با توجه به عوارض جانبی محدود آن، استفاده از آن در درمان میگرن توصیه می شود.

کلمات کلیدی: سردرد، میگرن، تاناستوم، دارونما

*مشهد - خیابان احمد آباد، بیمارستان قائم (عج)، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۳۱۱۰۳، فاکس: ۰۵۱۱-۰۸۴۴۰۳۵۰

email: nematih@mums.ac.ir - نویسنده رابط

مقدمه

تا به حال در کشور ایران برای نخستین بار انجام شده است و با توجه به تفاوت شرایط جغرافیایی و آب و هوایی که در پرورش گیاهان و خواص آنها بی تأثیر نمی باشد و در نهایت تفاوت نژادی و رژیم غذایی مردم کشورمان، لزوم بررسی بیشتر علی رغم مطالعات گذشته در مورد این دارو از دلایل اصلی انجام این مطالعه بوده است. از طرفی با توجه به اینکه این فراورده دارویی در کشور به طور انبوه و تجاری به نام کپسول تانامیگرن به بازار دارویی ایران عرضه شده است، لازم به نظر می رسد که از نظر کیفیت و اثر گذاری بررسی شود (شکل ۱). این مطالعه با هدف بررسی اثر گیاه تاناستوم پارتنیوم در درمان میگرن انجام شده است.



شکل ۱- گیاه تاناستوم پارتنیوم

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور به مدت ۸ ماه در سال ۱۳۸۳-۱۳۸۴ در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه اعصاب بیمارستان امام رضا (ع) انجام گرفت. ۹۰ بیمار مبتلا به سردرد میگرنی که بر طبق معیارهای HIS^۳ تشخیص آنها قطعی بود و بیشتر از ۳ بار در ماه سردرد می شدند و سابقه مصرف داروهای دیگر میگرن را نداشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. این بیماران به طور داوطلبانه در طرح شرکت کردند و رضایت نامه کتبی گرفته شد. بیمارانی که تمایل به ادامه درمان نداشتند از مطالعه حذف شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۴۵ نفره تقسیم شدند، به گروه اول (مورد) و به گروه

درد یکی از علائمی است که در اکثریت قریب به اتفاق بیماریها دیده می شود و در سندرم های مختلفی وجود دارد. سردرد شایعترین سندرم بالینی درد است و تخمین زده می شود که سردرد شکایت بیش از نیمی از بیماران است که توسط پزشکان ویزیت می شوند (۱). در تقسیم بندی علل سردرد، میگرن پس از سردرد های عصبی در رتبه دوم شیوع قرار دارد. میگرن ۲۰ تا ۲۵ درصد انواع سردرد ها را شامل می شود، لیکن با توجه به میزان از کار افتادگی که برای افراد مبتلا ایجاد می کند، درمان آن و کاهش فرکانس و شدت سردردهای میگرنی حائز اهمیت فراوان است و روش های مختلفی بدین منظور ذکر شده است که از آن جمله دارو درمانی و روان درمانی می باشد. داروهایی که در درمان این بیماری بیشتر رایج هستند شامل مهار کننده های ۵-هیدروکسی تریپتامین، از دسته انتخابی سوماتریپتان و از دسته غیر انتخابی ارگوتامین و دی هیدروارگوتامین، داروهای کاهش دهنده درد مثل آسپرین، ایبوپروفن و استامینوفن، داروهای ضد تهوع مثل متوکلوپرامید، بتا بلوکرها مثل پروپرانولول، مهار کننده های کانال کلسیم مثل وراپامیل و ضد افسردگی های سه حلقه ای مثل آمی تریپتیلین می باشند (۱). درمانهای دارویی درد با داروهای شیمیایی شامل عوارض خاص خود می باشد و در افراد دارای پرفشاری خون، بیماریهای قلبی عروقی و در خانمهای باردار با محدودیت هایی روبرو است. محققان در مطالعات معدودی به اثرات ضد میگرنی و کاهش شدت درد گیاه تانامیگرن در بیماران تحت نظر در مقایسه با گروه دارونما اشاره نموده اند. پالویچ^۱ و همکاران در مطالعه ای بر روی ۵۷ بیمار میگرنی نشان دادند که فیورفیو^۲ باعث کاهش معنی دار در میزان درد در مقایسه با گروه دارونما می شود (۲). با استناد بر شواهد بدست آمده از مطالعات گذشته و از طرفی گرایش روز افزون مردم به مصرف داروهای گیاهی و اهمیتی که امروزه این داروها در درمان این بیماریها پیدا کرده اند محققان بر آن شدند تا تاثیر پودر گیاه تاناستوم پارتنیوم را در درمان میگرن مورد ارزیابی قرار دهند (۳). قابل ذکر است از آنجایی که این مطالعه

^۱ Palevitch

^۲ Fever few

^۳ HIS: Headach Society international

قبل از درمان بهتر یا خیلی بهتر شدند که در افراد گروه دارونما این نسبت ۲۱ نفر (۶۱/۸ درصد) بود ($p=0/49$). همچنین در ۴۵ روز بعد، بیماران تحت درمان با تانامیگرن در ۷۸ درصد بهبودی بالینی قابل ملاحظه ای داشته اند و در ۱۹/۵ درصد موارد حملات میگرنی آنها نسبت به گذشته تفاوتی نداشته است در حالیکه بیماران تحت درمان با دارونما در ۶۱/۸ درصد موارد بهبودی داشته اند و در ۲۹/۴ درصد موارد تغییری در دفعات و شدت سردرد نداشته اند ($p=0/1$) ۱۰۵ روز بعد بیماران تحت درمان با تانامیگرن در ۸۲/۹ درصد بهبودی بالینی قابل ملاحظه ای داشته اند و در ۱۴/۶ درصد موارد حملات میگرنی آنها نسبت به گذشته تفاوتی نداشته است. در حالیکه بیماران تحت درمان با دارونما در ۵۵/۹ درصد موارد بهبودی داشته اند و در ۳۸/۲ درصد موارد تغییری در دفعات و شدت سردرد نداشته اند ($p=0/1$) (جدول ۱). بنابراین در ۱۰۵ روز تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده گردید.

جدول ۱ - نحوه پاسخ به دارو و دارونما در دو گروه در طول دوره درمان

تعداد حملات روز	کیفیت درد نسبت به قبل	دارو تعداد (درصد)	دارونما تعداد (درصد)
بعد از ۱۵ روز	بد و خیلی بد	۵ (۱۲/۲)	۴ (۱۱/۸)
	بدون تغییر	۷ (۱۷/۱)	۹ (۲۶/۵)
	بهتر و خیلی بهتر	۲۹ (۷۰/۷)	۲۱ (۶۱/۸)
بعد از ۴۵ روز	بد و خیلی بد	۱ (۲/۴)	۳ (۸/۸)
	بدون تغییر	۸ (۱۹/۵)	۱۰ (۴/۲۹)
	بهتر و خیلی بهتر	۶ (۱۴/۶)	۱۳ (۳۸/۲)
بعد از ۱۰۵ روز	بد و خیلی بد	۱ (۲/۴)	۲ (۵/۹)
	بدون تغییر	۳۲ (۷۸)	۲۱ (۶۱/۸)
	بهتر و خیلی بهتر	۳۴ (۸۲/۹)	۱۹ (۵۵/۹)

بحث

گیاه تاناستوم پارتنیوم از تیره کاسنی است. این تیره حدود ۹۰۰۰ جنس دارد و یکی از جنسهای آن جنس تاناستوم می باشد. در این جنس گونه های مختلف دارویی وجود دارد که یکی از آنها گونه پارتانیوم می باشد که به یک نوع گل داوودی معروف می باشد. این گیاه در نقاط مختلف ایران از

دوم (شاهد) دارونما داده شد. دارونما در کپسول هایی مشابه گروه مورد که حاوی لاکتوز و نشاسته بود تجویز شد. پودر گیاه تاناستوم در بسته بندی های دارویی با نام تجاری تانامیگرن که توسط شرکت داروسازی زهراوی تهیه شده بود روزانه یکی در کپسولهای ۱۲۵ میلی گرمی به بیماران تجویز شد. (بدیهی است که بسته بندی گروه دارو و دارونما به صورت مشابه و خارج از شکل اصلی دارو ارائه شده است). پزشک درمانگر و بیماران هیچ کدام از نوع کپسول تجویزی آگاهی نداشته اند. متغیر های در نظر گرفته شده در این مطالعه عبارتند از: شدت سردرد، تعداد دفعات سردرد در ماه و نوع داروی تجویز شده که دستیابی به این متغیر ها بر اساس پرونده بود. سپس اطلاعات حاصل از شدت سردرد و کیفیت و مدت زمان سردرد ۱۵، ۴۵ و ۱۰۵ روز پس از درمان در برگه های مربوطه ثبت شد از این تعداد در گروه دارو ۴ نفر به علت عدم تمایل به ادامه مطالعه و در گروه دارونما ۱۱ نفر به علت عدم مراجعه از مطالعه حذف شدند و مطالعه بر روی ۷۵ نفر انجام شد. مشخصات فردی، شدت و دفعات سردرد، نتایج درمان، عوارض و سابقه طبی بیماران در پرسشنامه ثبت شد. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد. تفاوت هر مرحله نسبت به قبل و بعد از درمان با استفاده از آزمون من ویتنی درد و گروه مقایسه شد. همگنی دو گروه از نظر متغیرهای زمینه ای و مداخله گر با استفاده از آزمونهای آماري تی دانشجویی^۲ و مربع کای^۳ انجام گردید. جهت کنترل متغیرهای مداخله گر از آزمون رگرسیون رتبه ای استفاده شد، در همه آزمون ها سطح معنی داری ۰/۰۵ مد نظر قرار گرفت (۴).

نتایج

در این مطالعه از تعداد ۷۵ نفری که تحت بررسی قرار گرفتند ۱۳ نفر (۱۷/۳ درصد) مذکر و ۶۲ نفر (۸۲/۷ درصد) مؤنث بودند. میانگین سن در کل افراد ۳۲/۲ سال با انحراف معیار ۸/۵ سال بود مسن ترین فرد ۵۰ سال و کمترین سن ۱۲ سال بود. بر اساس آزمون من ویتنی مشاهده گردید، ۱۵ روز بعد از مداخله ۲۹ نفر (۷۰/۷ درصد) از افراد در گروه دارو نسبت به

گروه چهارم: پلی استیلین، پارترین، ملاتونین، تانیس^{۱۲} به نظر می رسد که این گیاه از طریق ۴ مکانیسم اصلی در درمان میگرن به کار می رود:

۱- اثر ضد التهابی آن و کاهش التهاب استریل در جریان میگرن: این گیاه حاوی مقداری از ترکیبات تحت عنوان لاکتون می باشد که بیش از ۸۵ درصد آن پارتولید^{۱۳} نامیده می شود پارتولید در گیاه تاناستوم، نقش مهمی در اثر ضد التهابی گیاه بر عهده دارد و از آزاد شدن گرانولها از پلاکتها و نوتروفیلها در محیط های آزمایشگاهی جلوگیری می کند. لاکتون و پروتئین ایک بتا^{۱۴} (که نقش مهمی در پروسه التهابی بازی می کند) را مهار می کند (۱۱).

۲- کاهش فعالیت پلاکتی: یک تئوری در رابطه با نحوه اثر تاناستوم این است که تجمع پلاکتی را کاهش می دهد و تولید پروستاگلندین و ترومبوکسان را مهار می کند. یکی از این ترکیبات شیمیایی هم از آزاد سازی سروتونین از پلاکتها جلوگیری می کند. (این آزادسازی سروتونین از پلاکتها به عنوان یک تئوری در تحریک سردرد میگرنی می باشد) (۷) و به همین دلیل است که از مصرف این گیاه در افرادی که داروهای آنتی کواگالانت مصرف می کنند اجتناب می شود. هر چند که این اثر در رابطه با بیمارانی که تاناستوم پارتنیوم دریافت می کرده اند به اثبات نرسیده است (۱۲). همچنین تحقیقات نشان داده است که مصرف روزانه یا پیشگیرانه تاناستوم منجر به افزایش نقایص کروموزومی یا تغییرات در کروماتیدهای خواهری در لنفوسیت های محیطی نمی شود (۱۳).

۳- به حداقل رساندن آسیب به آندوتلیوم عروق
۴- کاهش انقباض عروقی: این گیاه محتوی پارتولید است که منجر به کاهش اسپاسم عضلات صاف دیواره عروق مغز می گردد و بر این عقیده هستند که اثرات آنتی میگرن این ترکیبات مشابه متی سرژید (آنتاگونیست سروتونین) می باشد و از آزاد شدن گرانولها از پلاکتها و نوتروفیلها جلوگیری (این گرانولها شامل مواد پیش التهابی از جمله آراشیدونیک

جمله گرگان، همدان و اراک می روید و در طب سنتی در سردردهای یکطرفه به صورت ضماد روی پیشانی استفاده شده است (۶۰۵). این گیاه در آمریکای جنوبی و شمالی، اروپا و کوه های بالکان، چین، ژاپن و آفریقای جنوبی و استرالیا به طور طبیعی رشد می کند. این گیاه تحت عنوان نامهای تجاری متعددی در بازار موجود است، از جمله: میگرابان^۱، میگراکار^۲، میگرالیو^۳، نومیگران^۴، میگرافو^۵، میگرافی^۶، میگراپلکس^۷ که تمامی نامهای این گیاه به موارد استفاده آن در درمان میگرن بر می گردد. نام انگلیسی مورد استفاده و رایج این گیاه فیورفیو^۸ می باشد که مربوط به اسم لاتین آن و برگرفته از آن به نام تب بر می باشد (۷). از این گیاه به منظور تخفیف حملات کولیکی، درمان اوتیت، سوء هاضمه، در جریان التهابات مفصلی و تخفیف درد آنها و همینطور پیشگیری از ایجاد میگرن، کاهش درد دندان و دردهای شروع قاعدگی و دردهای کلیوی و کسالت های صبحگاهی استفاده شده است (۸) به نظر می رسد قدمت استفاده از این گیاه بر اساس گزارشات مکتوب مربوط به ۷۸ سال قبل از میلاد بر گردد که از این گیاه در درمان سردرد، ناراحتی های گوارشی، اختلالات قاعدگی و همینطور تب بر استفاده شده است (۷). چنانچه نیکلاس کلایپر (یکی از مشهورترین گیاه شناسان انگلیسی) در کتاب خود در قرن ۱۷ به استفاده این گیاه در درمان سردرد اشاره کرده است (۸). ترکیبات اولیه این گیاه و مواد شیمیایی آنها را می توان در ۴ گروه عمده خلاصه کرد (۹، ۱۰).

گروه اول: سیکوتترین، لاکتون، پارتولید، کانین، آرتکانین، سانتامارین^۹

گروه دوم: گلیکوزید فلانوید، لوتولین، تانتین، آپیگنین، ۶-هیدورکسی فلاون^{۱۰}

گروه سوم: کامپور، بورتول، گرماکین، پینس^{۱۱}

1 Migraban

2 Migracare

3 Migra-Lieve

4 Nomigraine

5 Mygrafew

6 Mygrafree

7 Mygraplex

8 feverfew

9 parthenolide, canin, artemisinin, santamarin

10 luteolin, tanetin, apigenin, 6- hydroxy- flavones

11 camphor, borneol, germacrene, and pines

¹² polyacetylenes, parethrin, melatonin, tannis

¹³ parthenolide

¹⁴ Ikkbeta

درمان در یک دوره چهار و نیم ماهه، مسئله زمان مورد توجه قرار گیرد و در مورد مصرف دیگر داروهای درمان میگرن توسط بیماران دقت لازم به عمل آید.

نتیجه گیری

استفاده از پودر گیاه تاناستوم در درمان پروفیلاکتیک میگرن در مطالعه حاضر نشان داد که مصرف فیورفیو به طور مشخصی منجر به کاهش در تعداد حمله و کیفیت درد در افراد مبتلا به میگرن می شود. از آنجایی که در این مطالعه از شکل کپسول دارو استفاده گردید، می توان این مطالعه را با سایر اشکال دارو نیز انجام داده و اثر بخشی آن را ارزیابی نمود. همچنین از آنجایی که در این مطالعه نوع خاصی از میگرن مورد نظر نبوده می توان اثر بخشی دارو را در درمان انواع مختلف میگرن مورد بررسی قرار داد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است. ارائه دهندگان مقاله بدین وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از آن معاونت محترم و همچنین مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی مشهد اعلام می دارند و با تشکر و قدر دانی از زحمات بی دریغ جناب آقای دکتر بهنام ثابت و پرسنل محترم داروخانه که جهت تهیه دارو و دارونما زحمات زیادی را متحمل شده اند.

وسروتونین می باشد که از جذب و ترشح اسیدآراشیدونیک از دیواره سلولی عضلات صاف جلوگیری می کند).

سایر ترکیبات این گیاه مانند فلاونوئید گلیکوزاید نیز اثر ضد التهابی و وازودیلاتوری دارد و در دسته سکوترپن و منوترپنس حاوی مواد به نام پیننس می باشد که اثر خواب آلودگی خفیفی دارد.

در مطالعه انجام شده مشابه در سال ۱۹۸۸ که بر ۶۰ نفر انجام شده است، چنین نشان داده شده است که درمان با فیورفیو منجر به کاهش در متوسط تعداد حملات و شدت سردرد در ۲ ماه پس از درمان شده است و عوارض جانبی مهمی نیز دیده نشده است (۲، ۴) لیکن در یک مطالعه مروری که با استفاده از آرشیو تحقیقات منابع زیر شامل، مدلاین^۱، امباس^۲، بیوسیس^۳، سیسکام^۴ و کتابخانه کوکران^۵ انجام گرفت پس از انتخاب مطالعات تصادفی، دوسوکور و مورد - شاهدهی بیان شد که اثرات بالینی فورفیو در پیشگیری از میگرن بر طبق یک گمان منطقی محقق نشده است (۱۴، ۱۵).

در پژوهشی دیگر که توسط فیلیس^۶ و همکاران انجام شد، فیورفیو به عنوانی گزینه ای برای پیشگیری از میگرن توصیه شد اما در این مقاله اشاره ای در مورد مدت درمان نشده بود. در مورد استفاده طولانی مدت از این ماده می بایست مطالعات گسترده تری انجام گیرد زیرا همانطور که نویسندگان این مقاله اشاره کرده بودند "هیچ مطالعه ای در مورد استفاده طولانی مدت مطمئن و کارای این ماده انجام نشده است". همچنین بیان شده است که به علت خواص فارماکولوژیک این دارو، فیورفیو نبایستی با دیگر داروهای میگرنی یا با آسپرین مصرف شود (۱۶).

در این مطالعه مشخص شد که تاناستوم به طور معنی داری در درمان پروفیلاکتیک میگرن از دارونما مؤثرتر می باشد ($p < 0.05$) و با توجه به عوارض جانبی محدود آن استفاده از آن در بیماران میگرنی بلا مانع بوده و توصیه می شود زیر نظر پزشک مصرف شود. همچنین در این مطالعه سعی شد تا با

¹ Medline

² medline

³ Biosis

⁴ Ciscom

⁵ Cochrane

⁶ phillips

References:

- 1- Ziegler DE, Murrow R. Headache. In: Joynt RO, editor. *Clinical Neurology*. 2nd ed. J.B Lippincott Company: New York; 1990. 1-35.
- 2- Palevitch D, Earon G, Carasso R. Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. *What is RSS?* Volume 11, Issue 7, 508 - 511
- 3- Wevans RA, Nina TL. *Handbook of headache*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Company; 2000. 22-41.
- 4- Murphy JJ, Mitchell JR, Heptinstall S. Randomized double-blind placebo- controlled trial of feverfew in migraine Prevention. *Lancet*; 2(8604):189-92.
- ۵- جهان آراف، حائری زاده م: اطلاعات و کاربرد داروهای گیاهی رسمی ایران. انتشارات شرکت داروگستر رازی، ۱۳۸۰، ص ۹-۶۸.
- ۶- زرگری ع: گیاهان دارویی، موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران. جلد سوم، ۱۳۶۸، چاپ ششم، ص ۶-۱۴۳.
- 7- Groenewegen WA, knight DW, Heptinstall S. Progress in the medicinal chemistry of the herb feverfew. *Prog Med Chem* 1992; 29:217-38.
- 8- Awang D, Dawson B. Parthenolide content of Feverfew assessed by HPLC and H-NMR Spectroscopy. *J Nat Prod* 1991; 54:1516-21.
- 9- Hendricks H, Bos R, Woerdenbag H. The essential oil of *Tanacetum parthenium* (L.). *Flavor and Fragrance* 1996; 11:367-71.
- 10- Nemerz G. Assistant Professor of biochemistry. 2005. Feverfew, US Pharmacist online. Available at: URL:<http://www.USpharmacist.Com/>.
- 11- Heptinstall S, White A, Williamson L, Mitchell L. Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorph nuclear leucocytes. *Lancet* 1985; 8437:1071- 1074.
- 12- Miller LG. Selected clinical consideration focusing on known or potential drug- herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158(20): 2110-200.
- 13- Anderson D, Jenkison PC, Dewendy RS, Blowers SD, Johnson ES, kadam NP. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in lymphocytes and urine mutagenicity of migraine patients: a comparison of chronic feverfew users and matched non-users. *Human toxicol* 1988; 7:145-52.
- 14- Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew as a preventive treatment for migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 1998 Dec; 18(10):704-8.
- 15- Tassorelli C, Greco R, Morazzoni P, Riva A, Sandrini G, Nappi G. Parthenolide is the component of *tanacetum parthenium* that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in an animal model of migraine. *Cephalalgia* 2005 Aug; 25(8):612-621.
- 16- Wong G. Is feverfew a pharmacologic agent? (Letters Correspondance). *CMAJ*. JAN. 12, 1999; 160 (1).

Archive SID