

بررسی اثرات داروی آنتوم بر روی کاهش تری گلیسیرید و کلسترول و لیپوپروتئین های خون و مقایسه آن با داروی ژمفیروزیل

دکتر سید محمود میرحسینی*، دکتر محمود رفیعیان**

چکیده:

با توجه به عوارض داروهای سنتتیک و اینکه استفاده از داروهای گیاهی پذیرش بیشتری در بین بیماران دارد، در این مطالعه، بر آن شدیم تا تاثیر آنتوم (داروی گیاهی) که به عنوان داروی پایین آورنده چربی خون در سالهای اخیر در ایران مورد استفاده قرار گرفته است بر تری گلیسیرید، کلسترول و لیپوپروتئین های خون در مقایسه با ژمفیروزیل و همچنین تعیین عوارض ناشی از این دو دارو را در بیماران داوطلب بررسی کنیم. این مطالعه به صورت مداخله ای بر روی ۷۷ بیمار داوطلب مبتلا به هیپرلیپیدمی که به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، انجام شده است. گروه اول ژمفیروزیل (۹۰۰ میلی گرم روزانه) و گروه دیگر آنتوم (۶ قرص روزانه) دریافت کردند و پس از دو ماه درمان، لیپیدهای خون اندازه گیری شد. آنتوم، کلسترول توتال را ۱۸٪ و تری گلیسیرید را ۷/۳۸٪ کاهش داد و بر HDL تاثیری نداشت. ژمفیروزیل تری گلیسیرید را ۳۲/۷٪ و کلسترول توتال را ۹/۴۱٪ کاهش و HDL را ۳/۹۱٪ افزایش داد. در این مطالعه ژمفیروزیل تری گلیسیرید را بیشتر از آنتوم کاهش ($P < 0/05$) و HDL را بیشتر افزایش ($P < 0/05$) داده است و آنتوم در مقایسه با ژمفیروزیل کلسترول را بیشتر کاهش ($P < 0/05$) داده است. بیماران مصرف کننده آنتوم شکایت خاصی را گزارش نکردند. با مصرف ژمفیروزیل ۲۱٪ بیماران عوارض گوارشی را گزارش کردند. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه می توان از آنتوم در بیماران با هیپرکلسترولمی استفاده کرد.

واژه های کلیدی: ژمفیروزیل، آنتوم، کلسترول توتال، تری گلیسیرید، HDL.

مقدمه:

ناراحتی های گوارشی مانند نفخ شکم، سوء هاضمه، درد معده و کولیک شیرخواران (۱۵۸) استفاده می شود. دانه های شوید نیز اثر آنتی اسپاسمودیک بر عضلات صاف لوله گوارش دارد (۱۰).

اخیراً دو دارو بنام های آنتوم و دیل سان وارد بازار دارویی ایران شده که قسمت عمده آن ها عصاره شوید است. طی دو تحقیق که به سفارش شرکت سازنده صورت گرفته نتایج حاصل از آن اثرات مناسب این داروها را در درمان هیپرلیپیدمی نشان می دهد.

در چند سال اخیر گرایش به مصرف داروهای گیاهی و استفاده از این داروها در درمان و پیشگیری از بیماریها در سطح جهان و به خصوص ایران به طور چشمگیری افزایش یافته است. یکی از گیاهانی که کم و زیاد در طب سنتی مورد استفاده قرار می گیرد شوید است. اسانس شوید حاوی مقدار زیادی لیمونن و کارون است (۱۵،۹). از اسانس این گیاه برای معطر و مطبوع ساختن مواد غذایی (۲) استفاده می شود و عصاره این گیاه همچنین اثرات ضد باکتری (۷،۶) داشته و جهت

*استادیار گروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد،

**دانشیار گروه فارماکولوژی-دانشگاه علوم پزشکی؛ شهرکرد-رحمتیه-دانشکده پزشکی-گروه فارماکولوژی- تلفن: ۰۲۸۱-۳۳۳۵۶۵۴ داخلی

مواردی که تری گلیسرید بیش از ۴۰۰ mg/dl است از فرمول Friedewald نمی توان استفاده کرد (۱۳) و با در نظر گرفتن این مساله که در این مطالعه تعداد زیادی از بیماران تری گلیسرید بالاتر از ۴۰۰ mg/dl داشتند از محاسبه و بررسی در مورد LDL صرف نظر شد.

پس از انجام آزمایش اولیه از بیمارانی که تری گلیسرید سرم مساوی یا بیشتر از ۲۵۰ mg/dl و کلسترول توتال سرم مساوی یا بیشتر از ۲۴ mg/dl داشتند و طی یک ماه گذشته دارو مصرف نکرده بودند دعوت به همکاری شدند.

تعداد ۹۰ نفر که حائز شرایط فوق بودند حاضر به همکاری شدند. سپس بیماران به طور تصادفی در دو گروه درمانی A و B قرار گرفتند. به گروه A داروی ژمفیروزیل (۹۰۰ میلی گرم روزانه) و گروه B قرص آنتوم (۶ قرص در روز) به مدت ۲ ماه داده شد. در پایان دوره درمانی و بدون قطع درمان مجدداً آزمایش چربی خون تکرار شد.

در پایان طرح نهایتاً ۴۲ نفر در گروه ژمفیروزیل (A) و ۳۵ نفر در گروه آنتوم (B) آزمایش مجدد دادند و حدود ۱۳ نفر به علت عدم مراجعه به موقع از طرح خارج شدند.

از افراد مورد مطالعه در دو گروه مصرف کننده ژمفیروزیل و آنتوم جهت بررسی از لحاظ تصادفی بودن انتخاب نمونه ها در مورد سن، جنس، شغل (خانه دار یا بیکار و شاغل)، میزان تحصیلات (بی سواد، تحصیلات ابتدایی، دیپلم و لیسانس و بالاتر) و BMI و عوامل خطر مربوطه از جمله ابتلا به فشار خون و دیابت، مصرف سیگار، رعایت رژیم غذایی کم چربی، داشتن بیماری قلبی، سابقه بیماری قلبی و هیپرلیپیدمی در خانواده مورد سوال قرار گرفتند. پس از کامل شدن پرسشنامه ها و نتایج آزمایشگاهی با استفاده از برنامه SPSS و تست t داده ها با

در تحقیق اول (۱) قطره دیل سان کلسترول را ۱۳/۲ درصد، تری گلیسرید را ۵/۷ درصد و لیپوپروتئینهای با دانسیته کم (LDL) را ۲۰/۱ درصد کاهش داده و لیپوپروتئین با دانسیته زیاد را ۶/۲ درصد افزایش داده است که در همه موارد فوق با میزان های قبل از درمان از نظر آماری تفاوت معنی دار بوده اند. در تحقیق دوم (۴) اسانس شوید به صورت وابسته به دوز غلظت کلسترول، تری گلیسرید و LDL را کاهش داده و غلظت HDL را افزایش داده است.

با توجه به نیاز به انجام تحقیقات مستقل و نظر به اینکه کاهش چربیهای خون تاثیر به سزایی در کاهش آترواسکلروز و سکتته های احتمالی ناشی از آترواسکلروز دارند، این تحقیق به منظور تعیین میزان تاثیر داروی آنتوم در مقایسه با ژمفیروزیل بر کاهش چربیهای فوق صورت گرفته است.

مواد و روشها:

در یک مطالعه مداخله ای از افراد داوطلب مراجعه کننده به مطب همکاران طرح پس از اخذ رضایت نامه کتبی و پر کردن پرسشنامه توسط پزشکان همکار، آزمایش خون از بیماران به عمل آمد که طی آن میزان کلسترول توتال، تری گلیسرید و HDL اندازه گیری شد. جهت انجام آزمایش خون به داوطلبان توضیح داده شد که باید بین ۱۴-۱۰ ساعت ناشتا باشند (از ۶ عصر تا ۸ صبح) و طی این مدت فقط می توانند آب یا چای مصرف کنند و صبح جهت آزمایش به آزمایشگاه فرانس روش آنزیمی CHOD-PAP و تری گلیسرید با روش آنزیمی GPO-PAP و اسپکتروفوتومتری در طول موج ۵۲۰ نانومتر با توجه به دستورالعمل کیت من (ایران) صورت گرفت. با توجه به اینکه برای محاسبه LDL در

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین کلسترول، تری گلیسرید و HDL قبل و بعد از درمان با ژمفیروزیل

میزان P	متوسط تغییرات	بعد از درمان با ژمفیروزیل	قبل از درمان با ژمفیروزیل	میانگین کلسترول
۰/۰۰۱	۱۸/۱۹ ± ۴۰/۳	۲۱۲/۶۶ ± ۵۷/۷	۲۳۴/۷۶ ± ۵۹/۴	
۰/۰۰۴	۲/۲۶ ± ۳/۹	۴۹/۲۶ ± ۸/۵	۴۷/۳۳ ± ۸/۸	میانگین HDL*
۰/۰۰۱	۱۴۶ ± ۱۱۷	۲۸۷/۵۴ ± ۱۱۹/۴	۴۳۳/۷۳ ± ۱۳۰/۲	میانگین تری گلیسرید

* HDL لیپوپروتئین با دانسیته بالا

کلسترول و تری گلیسرید بعد از درمان در مقایسه با قبل از درمان کاهش یافته است ($P < 0/001$) ولی میانگین HDL قبل و بعد از درمان با آنتوم تفاوت معنی داری نداشته است (جدول شماره ۲).

با مصرف آنتوم، کلسترول ۱۸ درصد و با مصرف ژمفیروزیل ۹/۴۱ درصد کاهش پیدا کرده است ($P < 0/05$). ژمفیروزیل تری گلیسرید را ۳۲/۷ درصد کاهش و آنتوم را ۷/۳۸ درصد کاهش داده است ($P < 0/05$).

ژمفیروزیل HDL را ۳/۹۱ درصد افزایش داده است ولی آنتوم ۰/۸ درصد کاهش داده است که در نتیجه ژمفیروزیل در مقایسه با آنتوم HDL را به میزان بیشتری افزایش داده است ($P < 0/05$).

با مصرف آنتوم بیماران علائم خاصی را گزارش نکردند. ۲۱/۴ درصد بیماران مصرف کننده ژمفیروزیل عارضه گوارشی را گزارش کردند.

هم مقایسه شدند. $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

نتایج:

افراد حاضر در دو گروه درمانی ژمفیروزیل و آنتوم از لحاظ سن، جنس، BMI، مصرف سیگار، ابتلا به دیابت، فشار خون و بیماری قلبی مورد مقایسه قرار گرفتند که اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند که بیانگر موفقیت جایگذاری تصادفی نمونه ها می باشد.

در گروه آنتوم ۲۱ درصد و در گروه ژمفیروزیل ۳۴ درصد بیماران رژیم غذایی کم چربی را رعایت کردند. همانطور که در جدول شماره ۱ مشاهده می شود میانگین کلسترول و تری گلیسرید بعد از درمان با ژمفیروزیل در مقایسه با قبل از درمان کاهش یافته است ($P < 0/001$).

در گروه مصرف کننده آنتوم نیز میانگین

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین کلسترول، تری گلیسرید و HDL قبل و بعد از درمان با آنتوم

میزان P	متوسط تغییرات	بعد از درمان با آنتوم	قبل از درمان با آنتوم	میانگین کلسترول
۰/۰۰۱	۳۴/۴ ± ۵۸/۴	۲۱۳/۷۱ ± ۷۷/۹	۲۶۰/۷۱ ± ۷۷/۰۶	
۰/۷۲۱	-۰/۴ ± ۶/۵	۴۷/۷۴ ± ۸/۷	۴۸/۱۴ ± ۹/۱	میانگین HDL
۰/۰۰۱	۲۸/۷۱ ± ۵۰	۳۶۹/۳۷ ± ۱۳۵/۰۱	۳۹۸/۸۲ ± ۱۳۵/۶	میانگین تری گلیسرید

* HDL لیپوپروتئین با دانسیته زیاد

بحث:

در این مطالعه نتایج نشان داده شد که آنتوم در مقایسه با ژمفیروزیل بر تری گلیسرید و HDL تاثیر کمتری داشته است ولی کلسترول را بیشتر کاهش داده است.

تاثیر آنتوم بر کاهش کلسترول بیماران در مقایسه با ژمفیروزیل از لحاظ آماری معنی دار بوده است. اما باید این نکته را در نظر داشت که ژمفیروزیل به عنوان داروی موثر بر تری گلیسرید شناخته شده است و در مطالعات قبلی نیز ژمفیروزیل تاثیر چندانی بر کلسترول نداشته است.

از طرف دیگر میانگین کلسترول در بیماران قبل از درمان با آنتوم تقریباً نزدیک به حداکثر مقدار طبیعی است (240 mg/dl). رعایت رژیم غذایی نیز می تواند است روی این کاهش تاثیر داشته باشد به طوری که بیماران تحت درمان با آنتوم به میزان بیشتری از گروه مصرف کننده ژمفیروزیل رژیم غذایی کم چربی را رعایت کرده اند.

برای سنجش دقیق تاثیر آنتوم بر میزان کلسترول نیاز به مطالعه جداگانه بر روی بیمارانی است که فقط هیپرکلسترولمی دارند. در مطالعه ای که اخیراً در مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است (6) تعداد 298 بیمار با افزایش چربی خون توام، در 5 گروه درمانی قرار داده شدند و بیماران هر گروه تحت درمان 2 ماهه با اسید نیکوتینیک، اسید نیکوتینیک و کلستیرامین، کلوپیرات، آنتوم و دارو نما قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان می دهد که آنتوم در بیماران مبتلا به افزایش چربی خون توام در مقایسه با دارو نما تفاوت معنی داری در بهبود وضعیت چربی های خون نداشتند، گرچه عوارض آن نسبت به سایر داروهای مورد استفاده شده در مطالعه کمتر بوده است.

در تحقیق دیگری که توسط همین مرکز بر روی بیماران هیپرکلسترولمی انجام شده است (3)، اثر آنتوم با کلستیرامین، اسید نیکوتینیک و دارو نما مورد مقایسه قرار گرفته است که آنتوم از لحاظ آماری تفاوت معنی داری با دارو نما در کاهش کلسترول و تری گلیسرید نداشته است و در مقایسه با سایر داروهای شناخته شده مؤثر نبوده است. تنها تحقیق مستقل دیگری که اثر مناسب آنتوم را بر هیپرلیپیدمی نشان داده است مطالعه ای است که انستیتو بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران اثر مناسب اسانس آبی برگ شوید را بر روی چربی های خون در موش صحرائی (Rat) بررسی کرده است (17).

در مورد اینکه گیاه شوید با چه مکانیسمی بر هیپرلیپیدمی مؤثر است مشخص نیست اما در مطالعه ای که بر روی تاثیر چند ترکیب فرار موجود در اسانس های گیاهی بر میزان تمایل LDL به گیرنده های مربوط در مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است (5) نشان داده شده که لیمونن (یکی از ترکیبات موجود در اسانس شوید) خاصیت آنتی اکسیداتیو دارد و بر روی برداشت LDL (اکسیده و طبیعی) توسط سلولهای آدرنال اثر دارد.

با توجه به مطالعه فوق و نتایج متناقض برای اظهار نظر دقیق در مورد داروی آنتوم انجام مطالعات گسترده تر بر روی اثر آنتوم بر چربی خون و مکانیسم آن ضروری به نظر می رسد. در مطالعه ما در مورد اثر آنتوم و ژمفیروزیل می بایست میزان مصرف دارو (compliance) در بیماران مورد بررسی قرار می گرفت که به علت عدم دسترسی سریع و به موقع به بیماران این امر میسر نشد.

در مورد عوارض آنتوم همانطور که در قسمت

در مجموع با توجه به عوارض کم آنتوم و تاثیر خوب این دارو بر میزان کلسترول و تری گلیسرید خون به نظر می رسد آنتوم داروی مناسبی برای درمان هیپرکلسترولمی و تری گلیسریدمی باشد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از سرکار خانم دکتر شراره رئیسی و سرکار خانم دکتر فروزان گنجی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند قدردانی می گردد. بودجه تحقیقاتی این طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه تامین شده است که بدینوسیله تشکر و قدردانی می گردد.

نتایج اشاره شد عارضه خاصی گزارش نشد. گرچه برای آنتوم عوارضی مانند آلرژی، ژنوتوکسیسیته و ایجاد موتاسیون (۱۱، ۱۲، ۱۴) گزارش شده است ولی در مطالعه ما این عوارض مورد بررسی قرار نگرفتند.

در مورد اثر ژمفیروزیل نتایج به دست آمده با مطالعات قبلی مطابقت دارد. از آن جمله نتایج مطالعه مشهور VA-HIT (۱۶) در مورد اثر ژمفیروزیل بر تری گلیسرید و HDL مشابه مطالعه ما بوده است.

در بررسی عوارض ژمفیروزیل بیماران فقط عارضه گوارشی را گزارش کردند که به علت و محدودیت زمان امکان بررسی عوارض دیگر ژمفیروزیل و یا عوارض طولانی مدت آن مانند افزایش خطر تشکیل سنگ های صفراوی، میوپاتی و ... میسر نبود.

منابع:

۱. حاج هاشمی ولی اله. بررسی اثر اسانس شوید بر غلظت سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL و LDL در موش صحرایی، نشریه واحد تحقیق و توسعه باریج اسانس ۲: ۱۰-۳، ۱۳۷۹.
۲. زرگری علی. گیاهان دارویی، در: زرگری علی. گیاهان دارویی: تهران، مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، ۳۱-۵۲۸، ۱۳۶۵.
۳. فتوحی اکبر؛ اصغری فریبا؛ میرزازاده عظیم؛ علاءالدینی فرشید. بررسی مقایسه ای اثرات درمانی و عوارض کوتاه مدت آنتوم با اسید نیکوتینیک، کلستیرامین، مجموع آنها و دارو نما در افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی با روش دوسوکور و انتخاب تصادفی نمونه ها، فصلنامه گیاهان دارویی، ۳: ۵۹-۵۱، ۱۳۸۱.
۴. قهرمانی رامین. بررسی اثرات پایین آورنده کلسترول و تری گلیسرید خون قطره دیل سان و مقایسه آن با داروهای تنظیم کننده چربی خون، نشریه واحد تحقیق و توسعه باریج اسانس، ۲: ۱۲-۱۰، ۱۳۷۹.
۵. نادری غلامعلی؛ عسگری صدیقه؛ آبی محسن؛ صراف زادگان نضال. بررسی تاثیر چند ترکیب فرار موجود در اسانس های گیاهی بر میزان تمایل LDL طبیعی و اکسید شده به گیرنده های مربوط در سطح سلول های آدرنال، فصلنامه گیاهان دارویی، ۱: ۱۱-۱۸، ۱۳۸۰.
۶. یزدانی کامران؛ فتوحی اکبر؛ علاءالدینی فرشید؛ میرزازاده عظیم. بررسی مقایسه ای اثرات درمانی و عوارض کوتاه مدت داروی آنتوم با سایر داروهای پایین آورنده چربی خون متداول و دارونما در افزایش چربی خون توام در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو بی خبر، فصلنامه گیاهان دارویی، ۳: ۲۴-۱۳، ۱۳۸۱.
7. Chaurasia SC.; Jain PC. Antibacterial activity of essential oils of four medicinal plants. Ind J Hosp Pharm, 15: 166-8, 1987.
8. Delaquis PJ.; Stanich K.; Girard B.; Mazza G. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cillantro, coriander and eucalyptus assential oils. Int J Food Microb, 74: 101-9, 2002.

9. Duke JA. Dill. In: Duke JA. Hand book of medical herbs. CRC Press, London: UK, 42, 2001.
10. Evans WC. Trease and evans' pharmacognosy: From WB Saunders Company. London: UK, 264, 1996.
11. Fleming T. PDR for herbal medicines: From Medical Economics Company. New Jersey: USA, 252-3, 2000.
12. Fukuoka M.; Yoshihira K.; Natori S.; Sakomato K.; et al. Characterization of mutagenic principles and carcinogenicity of dill weed and seeds. J Pharmacobiodyn, 3: 236-44, 1980.
13. Garcia-Gonzalez JJ.; Bartolome-Zavala B.; Fernandez-Melendez S.; Barcelo- Munoz JM.; et al. Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. Ann Allergy Asthma Immunol, 88: 518-22, 2002.
14. Ginsberg HN.; Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism, In: Braunwald E.; Fauci AS.; Kasper DL.; Hauser S.; et al. Harrison's principles of internal medicine: From McGraw-Hill Company. New York: USA, 245-2257, 2001.
15. Lazutka JR.; Mierauskiene J.; Slapsyte G.; Dedonyte V. Genotoxicity of dill (*Anethum graveolens*), peppermint (*Mentha piperita* L.) and pine (*pinus sylvestris* L.) essential oils in human lymphocytes and *dorsophila melanogaster*. Food Chem Toxicol, 39: 485-92, 2001.
16. Parfitt K. Supplementary drugs and other substances. In: Parfitt K. Martindale's the complete drug reference, Taunton, Pharmaceutical Press, 1572, 1999.
17. Robins SJ.; Collins D.; Wittes JT.; Papademetriou V.; et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT; a randomised controlled trial. JAMA, 285(12): 1585-91, 2001.
18. Yazdanparast R.; Alavi M. Antihyperlipidemic and antihypercholesterolemic effects of *Anethum graveolens* leaves after the removal of furocoumarins, Cytobios, 105: 185-91, 2001.