

بررسی مقایسه‌ای آثار درمانی و عوارض جانبی کوتاه‌مدت آنتوم با اسید نیکوتینیک، کلوفیرات و دارونما در بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی تنها، با روش دو سوکور و انتخاب تصادفی نمونه‌ها

عظیم میرزازاده* : مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه بیماریهای داخلی
اکبر فتوحی: مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه بیماریهای داخلی
فرشید علاءالدینی: مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران
کامران یزدانی: مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران
آرش آریا: مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران
فریبا اصغری: مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران
شهریار شایانفر: مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: آنتوم دارویی است گیاهی با ترکیب سه گیاه *cichorium* و *fumaria anethum* که در سالهای اخیر به طور گسترده‌ای به‌عنوان داروی کاهنده چربی خون تجویز می‌شود. تاکنون مطالعه بالینی شاهداری در مورد آثار درمانی و عوارض جانبی این دارو به عمل نیامده است.

روشها: در این مطالعه ۱۵۱ بیمار (۵۴ مرد و ۹۷ زن) با تری‌گلیسرید برابر یا بالاتر از ۲۵۰ mg/dL و کلسترول سرم کمتر از ۲۴۰ mg/dL مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی و سیستماتیک در چهار گروه درمانی آنتوم، اسید نیکوتینیک، کلوفیرات و دارونما قرار گرفتند. بیماران در فواصل دو هفته‌ای به درمانگاه چربی خون واقع در بیمارستان دکتر شریعتی تهران مراجعه و پس از انجام معاینات و ارائه توصیه‌های لازم دارو دریافت می‌نمودند. در پایان دو ماه و چهار ماه از شروع درمان، پروفایل لیپید بیماران مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. بیماران از لحاظ متغیرهای جنس، شاخص توده بدن (body mass index)، میانگین کلسترول تام، تری‌گلیسرید و HDL-C، مصرف سیگار، سابقه سکته قلبی، انجام ورزش و مصرف قرصهای ضدبارداری خوراکی در خانم‌ها، در بدو ورود به مطالعه مورد پرسش قرار گرفتند.

یافته‌ها: چهار ماه پس از شروع درمان میزان تری‌گلیسرید سرم در گروه آنتوم ۱۲/۵٪ و در گروه دارونما ۶/۸٪ کاهش نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری با هم ندارند ($p=0/999$). این در حالی است که گروه اسید نیکوتینیک با ۴۸/۸٪ و کلوفیرات با ۵۴/۵٪ کاهش تفاوت معنی‌داری از لحاظ تغییرات تری‌گلیسرید نسبت به گروه‌های آنتوم و دارونما نشان می‌دهند ($p=0/006$). چهار ماه پس از شروع درمان، گروه اسید نیکوتینیک از نظر تغییرات کلسترول تام با کاهش ۷/۸٪ دارای تفاوت معنی‌داری با سایر گروه‌ها می‌باشد ($P=0/009$). HDL-C در گروه آنتوم ۹/۸٪، گروه اسید نیکوتینیک ۱۷/۵٪ و گروه کلوفیرات ۸/۱٪ افزایش نشان می‌دهد که هیچ یک تفاوت معنی‌داری با دارونما (با ۹/۱٪ کاهش) نشان نمی‌دهند ($p=0/149$). از نظر بررسی عوارض جانبی در گروه‌های مختلف درمانی، در پیگیری چهار ماهه ۸۱/۸٪ از بیماران تحت درمان با اسید نیکوتینیک، ۵۷/۱٪ از بیماران تحت درمان با کلوفیرات، ۸/۰٪ از بیماران تحت درمان با آنتوم و ۳۰٪ از بیماران تحت درمان با دارونما دچار عوارض جانبی شدند. در این میان شایع‌ترین شکایات‌های بیماران تحت درمان با آنتوم شکایات غیراختصاصی بوده است.

نتیجه‌گیری: برای داروی آنتوم اثرهای درمانی بر روی هیپرتری‌گلیسریدمی تنها مشاهده نشد.

کلیدواژه‌ها: هیپرتری‌گلیسریدمی، آنتوم، اسید نیکوتینیک، کلوفیرات، کارآزمایی بالینی

* نشانی: تهران، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، گروه بیماریهای داخلی، تلفن: ۸۹۷۸۰۴۳،

پست الکترونیک: azmir@hbi.dmr.or.ir

مقدمه

آترواسکلروز عروق کرونر علت اصلی مرگ و میر در زنان و مردان در بسیاری از جوامع صنعتی محسوب می‌شود (۱). در کشور ما نیز مطالعه‌ای که بر روی جمعیت بالای ۳۰ ساله تهرانی در سال ۱۳۶۹ انجام شد نشان داد که بیماری‌های عروق کرونر از شایعترین علل مرگ و میر مردم در این رده سنی می‌باشد (۲،۳).

عامل اصلی در آسیب‌زایی (پاتوژنز) آترواسکلروز، تجمع کلسترول در جدار سرخرگها می‌باشد (۴،۵). عوامل خطرزای متعددی نظیر هیپرلیپیدمی، پرفشاری خون (هیپرتانسیون)، سن بالا، کشیدن سیگار، سابقه خانوادگی مثبت و دیابت قندی، در ایجاد آترواسکلروز مؤثرند (۵،۶). از این میان هیپرلیپیدمی و غلظت پایین کلسترول پرچگال (HDL-C) مهمترین عوامل خطرزا محسوب می‌شوند. این موضوع از آن جهت اهمیت بیشتری می‌یابد که در نظر بگیریم دیس‌لیپیدمی یکی از عوامل خطرزای اصلاح‌پذیر می‌باشد. علاوه بر این مطالعات متعددی نظیر درمانگاه پژوهش بر روی لیپیدها^۱ و مطالعه قلب هلسینکی^۲ نیز نشان دادند که اصلاح دیس‌لیپیدمی با کاهش معنی‌دار بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است (۷،۸).

در میان انواع دیس‌لیپیدمی‌ها در بیماران دچار پرفشاری خون، هیپرتری‌گلیسریدمی (۳۱/۷٪)، پس از LDL-C بالا (۷۹/۲٪) به عنوان دومین شکل شایع اختلال لیپیدهای سرم شناخته شده است (۹). مطالعات انجام شده در چند سال اخیر نشان می‌دهد که هیپرتری‌گلیسریدمی قویا^۱ با افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط دارد.

یکی از مهمترین روش‌های مداخله‌ای برای اصلاح دیس‌لیپیدمی استفاده از داروهای کاهنده چربی خون می‌باشد. علاوه بر این داروها، ترکیبات گیاهی متعددی به عنوان کاهنده خطر بیماری‌های قلبی-عروقی معرفی می‌شوند. از آنجا که بر اساس قوانین موجود در ایالات متحده و بسیاری از کشورها در مورد دارو و غذا، نیازی به اثبات مؤثر و بی‌خطر بودن یک ترکیب گیاهی قبل از فروش در بازار وجود ندارد اطلاعات محدودی در مورد

اثربخشی و ایمنی این ترکیبات وجود دارد (۶). در حال حاضر در کنار داروهای شناخته شده‌ای که برای اصلاح دیس‌لیپیدمی در بازار ایران وجود دارند ترکیبی به نام آنتوم به دو شکل گرانول و قرص تولید و به‌طور وسیع در بازار توزیع می‌شود. این دارو ترکیبی است از سه گیاه داروهای دیگر گیاهی از مقدار ماده مؤثره و نیز مقدار هر یک از این سه گیاه در آن اطلاع دقیقی در دست نیست.

با توجه به اهمیت هیپرتری‌گلیسریدمی به عنوان یک عامل خطرزا بیماری‌های قلبی-عروقی و نیز فقدان مطالعات علمی در مورد اثربخشی و ایمنی داروی آنتوم، اثربخشی و ایمنی داروی گیاهی آنتوم در مقایسه با داروهای اسید نیکوتینیک و کلوفیبرات و نیز دارونما مورد بررسی قرار گرفت.

روشها

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

بیماران: مردان و زنان بالای ۱۵ سال مراجعه‌کننده به درمانگاه چربی خون مرکز تحقیقات قلب و عروق که دارای تری‌گلیسرید سرم برابر یا بالاتر از ۲۵۰ mg/dL و کلسترول تام سرم زیر ۲۴۰ mg/dL بوده‌اند و معیارهای حذف مطالعه را نداشتند، وارد مطالعه شدند. معیارهای حذف در این مطالعه عبارت بودند از: قند ناشنای بالای ۲۵۰ mg/dL یا ابتلای به دیابت قندی، نارسایی قلبی، سابقه سکته قلبی یا مغزی در شش ماه گذشته، بیماری‌های کبدی، اختلال کارکرد کلیوی (کراتینین بالای ۱/۵ mg/dl و یا BUN بیشتر از ۳۵ mg/dl)، سابقه اولسر پپتیک، سابقه ابتلا به نقرس یا اسید اوریک بالای ۸ mg/dl، خانم‌های باردار یا شیرده، گلوکوم، مصرف داروهایی که با داروهای مورد بررسی در مطالعه تداخل داشته باشند (مانند وارفارین، دیگوکسین، هورمون‌های تیروئید، داروهای خوراکی

¹ Lipid Research Clinic

² Helsinki Heart Study

تحقیقات قلب و عروق واقع در بیمارستان دکتر شریعتی انجام می‌شد. اندازه‌گیری لیپیدهای سرم با روش استاندارد ماشینی و با استفاده از روش آنزیمی ChoD-PAP (با رأزنت Kone و اتوآنالیزر Specific Kone) صورت گرفت. کلسترول HDL بیماران به روش رسوب و با استفاده از دکستران سولفات اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری: اختلاف متغیرهای کمی بین گروه‌های درمانی با آنالیز واریانس و آزمون شفه^۱ مورد بررسی قرار گرفته است. در مواردی که توزیع متغیرها از نرمال فاصله فاحشی داشته است یا اختلاف واریانسها معنی‌دار بوده است از معادل‌های غیر پارامتری آنها شامل کروسکال - وایس^۲ و من - ویتنی^۳ استفاده شده است.

یافته‌ها

در مجموع ۱۵۱ بیمار وارد مطالعه شدند که اطلاعات پایه مربوط به زمان ورود به مطالعه در جدول ۱ نمایش داده شده است. در چهار گروه درمانی تفاوت معناداری از نظر متغیرهای مورد بررسی مشاهده نشد، که با توجه به این‌که متغیرهای مذکور از عوامل مخدوش‌کننده و مؤثر بر چربی خون محسوب می‌شوند، عدم مشاهده تفاوت بین گروه‌های مختلف نشانه موفقیت در جایگیری تصادفی بیماران در گروه‌های درمانی می‌باشد.

از مجموع ۱۸۱ بیمار، جمعاً ۱۰۳ نفر (۶۸٪) پی‌گیری دو ماهه و ۸۸ نفر (۵۸٪) پیگیری چهارماهه را به اتمام رساندند. توزیع بیماران و تعداد بیمارانی که مطالعه را به پایان رساندند در جدول ۲ آمده است. در مقایسه بیمارانی که از مطالعه خارج شده‌اند با بیمارانی که پی‌گیری چهار ماهه را به پایان رسانده‌اند مشخص می‌کند که به‌جز در مورد متغیر سن ($p=0/005$) بین گروه‌های درمانی از لحاظ متغیرهای جنس، BMI^۴، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود، که این امر نتیجه‌گیری از مطالعه را قابل‌اعتمادتر می‌سازد.

کاهنده قند خون، پروبوسید و ایزونیازید) و مصرف داروهای پایین آورنده چربی خون در شش ماه اخیر. در مجموع از میان بیماران مراجعه کرده، ۱۵۱ نفر وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۵۴ نفر (۳۵/۸٪) زن و ۹۷ نفر (۶۴/۲٪) مرد بودند.

پروتکل: به هر یک از بیماران پس از ورود به مطالعه آموزشهای لازم در زمینه تغییر شیوه زندگی (life style) شامل توصیه‌های غذایی و ورزش توسط یکی از اعضای آموزش دیده، ارائه شد. اگر چه در مراجعات بعدی بیماران، بر تداوم استفاده از توصیه‌های مذکور تأکید می‌شد ولی بررسی سازمان یافته‌ای از نظر میزان رعایت این توصیه‌ها به عمل نیامد. در بدو ورود به مطالعه، علاوه بر انجام معاینات فیزیکی، اندازه‌گیری‌های قد و وزن و نسبت کمر به باسن نیز در بیماران انجام گردید. وزن بیماران در هر بار مراجعه اندازه‌گیری می‌شد. پس از دو هفته از رعایت توصیه‌های مربوط به وضعیت زندگی، بیماران به صورت تصادفی در یکی از چهار گروه درمانی آتوم (۶ قرص روزانه)، اسید نیکوتینیک، (۳ گرم روزانه)، کلوفیبرات (۲۰۰۰ میلی‌گرم روزانه) و دارونما قرار گرفتند. براساس پروتکل مطالعه، مراجعه بیماران به منظور بررسی میزان پایبندی به مصرف دارو، تأکید بر رعایت توصیه‌های شیوه زندگی، بررسی بروز عوارض احتمالی و نیز دریافت دارو به صورت دو هفته یکبار انجام می‌شد. تعیین میزان پایبندی به مصرف دارو از طریق پرسش از خود بیمار صورت می‌گرفت.

بیماران در بدو ورود به مطالعه و ۲ و ۴ ماه پس از شروع درمان تحت آزمایشهای کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL سرم، آزمونهای کارکرد کبد شامل AST، ALT و آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین و پروتئین سرم، آزمونهای کارکرد کلیه شامل کراتینین و BUN، و قند خون ناشتا و اسید اوریک قرار گرفتند.

اندازه‌گیری لیپیدها: خونگیری از بیماران به‌دنبال ۱۲ ساعت ناشتا بودن صورت می‌گرفت. بعد از خونگیری سرم نمونه‌ها جدا می‌شد و در حرارت ۲۰- درجه سلسیوس نگهداری و کلیه اندازه‌گیری‌ها در فاصله کمتر از یک هفته از زمان نمونه‌گیری توسط آزمایشگاه مرکز

Scheffe

Kruskal - Wallis

Mann - Whitney

⁴ Body mass index

جدول ۱- مشخصات بیماران در بدو ورود به مطالعه بر حسب گروه‌های درمانی

دارونما	کلوفیبرات	اسید نیکوتینیک	آنتوم	جنس مذکر*
۲۳ (۶۴)	۲۵ (۶۳)	۲۲ (۵۶)	۲۶ (۷۲)	سن †
۴۶/۷±۱۲/۰	۴۹/۸±۱۰/۳	۴۴/۵±۱۴/۱	۵۰/۳±۱۳/۴	† BMI
۲۴/۲±۹/۷	۲۴/۸±۱۰/۱	۲۶/۳±۵/۸	۲۸/۳±۶/۴	مصرف سیگار*
۵ (۱۳/۹)	۲ (۵/۰)	۴ (۱۰/۳)	۳ (۸/۳)	سابقه انفارکتوس میوکارد*
۱ (۲/۸)	۱ (۲/۵)	۳ (۷/۷)	۲ (۵/۶)	ورزش*
۱۰ (۲۷/۸)	۱۲ (۳۰/۰)	۱۰ (۲۵/۶)	۱۰ (۲۷/۸)	مصرف قرصهای خوراکی ضدبارداری (خانمها)*
۰ (۰/۰)	۲ (۱۳/۳)	۲ (۱۱/۸)	۰ (۰/۰)	کلسترول تام †
۲۱۳±۲۰	۲۱۱±۲۲	۲۰۴±۲۸	۲۱۱±۲۴	† TG
۴۱۱±۱۴۶	۴۰۳±۱۱۸	۳۸۲±۱۵۷	۴۱۱±۱۸۲	† HDL
۴۲/۲±۱/۱	۳۹/۸±۱۰/۲	۴۱/۶±۱۱/۸	۳۷/۴±۸/۴	

* تعداد (%)

† میانگین ± انحراف معیار

HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; BMI: body mass index

جدول ۲- توزیع بیماران در گروه‌های درمانی مختلف و تعداد و درصدی از بیماران که مطالعه را به پایان رسانده‌اند

تعداد بیماران تصادفی شده (randomized)	تعداد و درصد بیماران که مطالعه را به پایان رساندند
آنتوم ۳۶	۲۶ (۷۲/۲)
اسید نیکوتینیک ۳۹	۲۲ (۵۶/۴)
کلوفیبرات ۴۰	۲۲ (۵۵/۰)
دارونما ۳۶	۲۰ (۵۵/۶)

اثر بر لیپیدها: میانگین تغییرات در غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول HDL سرم بیماران در چهار گروه درمانی در جدول ۳ و شکل‌های ۱ تا ۳ نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود در پایان پی‌گیری چهار ماهه در گروه بیماران تحت درمان با آنتوم به‌طور متوسط ۱۲/۵٪ کاهش در میزان تری‌گلیسرید مشاهده می‌شود که در مقایسه با گروه دارونما با کاهش ۶/۸٪، تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود (p=۰/۹۹۹). در عین حال در بیماران تحت درمان با اسید نیکوتینیک و کلوفیبرات، میزان کاهش تری‌گلیسرید به‌طور متوسط ۴۸/۸٪ و ۵۴/۵٪ است که تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروه‌های آنتوم و دارونما نشان می‌دهد (p=۰/۰۰۶). از نظر تغییرات کلسترول تام سرم، گروه درمانی اسید نیکوتینیک با کاهش ۷/۸٪ تفاوت معنی‌داری را با گروه‌های درمانی

کلوفیبرات با ۱۱٪ افزایش، آنتوم با ۲۰/۳٪ افزایش و دارونما با ۱۱/۹٪ افزایش، نشان می‌دهد (p=۰/۰۰۹). در مورد HDL بیماران، چهار ماه پس از شروع درمان در گروه‌های درمانی آنتوم با ۹/۸٪ افزایش، اسید نیکوتینیک با ۱۷/۵٪ افزایش، کلوفیبرات با ۸/۱٪ افزایش تفاوت معنی‌داری با گروه دارونما (۹/۱٪) مشاهده نمی‌شود (p=۰/۱۴۹).

عوارض جانبی: در مجموع ۴۳/۲٪ از بیمارانی که پی‌گیری چهار ماهه را به پایان رساندند و ۱۳/۳٪ از بیمارانی که پیگیری دو ماهه را به‌پایان رساندند، دچار عوارض جانبی شدند. بیشترین عوارض در گروه اسید نیکوتینیک مشاهده شد (۸۱/۸٪) که عمده‌ترین شکایت گرگرفتگی بود. پس از آن کلوفیبرات با ۵۷/۱٪، دارونما با ۳۰٪ و با آنتوم با ۸٪ قرار دارند. شایع‌ترین عارضه در بیماران تحت درمان با

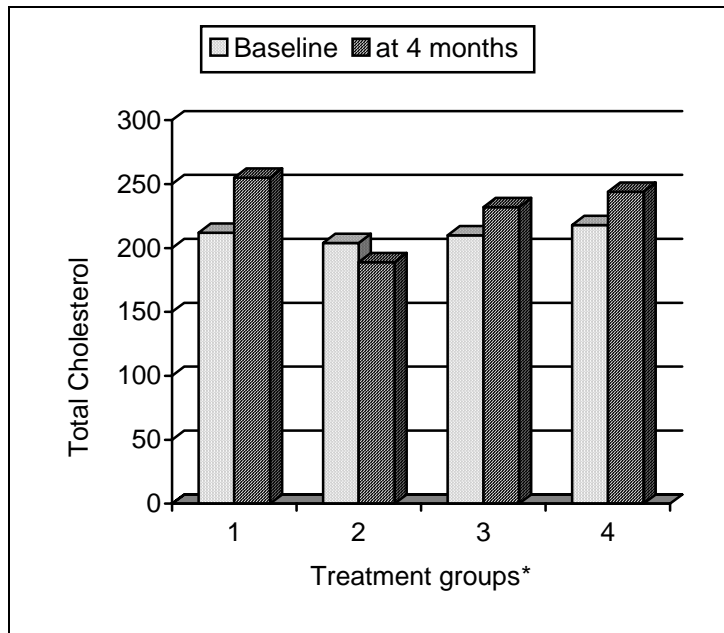
اثر بر لیپیدها: میانگین تغییرات در غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول HDL سرم بیماران در چهار گروه درمانی در جدول ۳ و شکل‌های ۱ تا ۳ نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود در پایان پی‌گیری چهار ماهه در گروه بیماران تحت درمان با آنتوم به‌طور متوسط ۱۲/۵٪ کاهش در میزان تری‌گلیسرید مشاهده می‌شود که در مقایسه با گروه دارونما با کاهش ۶/۸٪، تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود (p=۰/۹۹۹). در عین حال در بیماران تحت درمان با اسید نیکوتینیک و کلوفیبرات، میزان کاهش تری‌گلیسرید به‌طور متوسط ۴۸/۸٪ و ۵۴/۵٪ است که تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروه‌های آنتوم و دارونما نشان می‌دهد (p=۰/۰۰۶). از نظر تغییرات کلسترول تام سرم، گروه درمانی اسید نیکوتینیک با کاهش ۷/۸٪ تفاوت معنی‌داری را با گروه‌های درمانی

کلوفیبرات درد، کرامپ عضلانی و خستگی بود. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود کمترین شکایت از آنتوم بوده از نوع

جدول ۳- میانگین، انحراف معیار و میانگین تغییرات کلسترول تام سرم، تری‌گلیسرید و HDL-C در چهار گروه درمانی

گروه درمانی	مقدار اولیه	چهارماه پس از درمان	میانگین تغییرات	درصد تغییرات
کلسترول تام سرم				
اسید نیکوتینیک	۲۰۴±۳۰	۱۸۹±۳۸	-۱۶±۵۲	-۷/۸%
کلوفیبرات	۲۱۰±۲۴	۲۳۲±۴۹	-۲۳±۶۴	+۱۱/۰%
آنتوم	۲۱۲±۲۱	۲۵۵±۷۷	+۴۳±۸۲	+۲۰/۳%
دارونما	۲۱۸±۱۹	۲۴۴±۷۶	+۲۶±۷۲	+۱۱/۹%
تری‌گلیسرید				
اسید نیکوتینیک	۴۱۰±۱۸۷	۲۱۳±۱۲۴	-۲۰۰±۱۶۶	-۴۸/۸%
کلوفیبرات	۳۹۱±۱۱۲	۱۷۸±۸۱	-۲۱۳±۱۵۰	-۵۴/۵%
آنتوم	۳۹۳±۱۴۷	۳۴۳±۱۹۲	-۴۹±۱۸۱	-۱۲/۵%
دارونما	۴۳۹±۱۷۶	۴۱۰±۲۷۰	-۳۰±۳۱۰	-۶/۸%
کلسترول پرچگال (HDL-C)				
اسید نیکوتینیک	۴۰±۱۱	۴۶±۹	+۷±۱۶	+۱۷/۵%
کلوفیبرات	۴۱±۱۰	۴۶±۱۳	+۴±۱۶	+۹/۸%
آنتوم	۳۷±۹	۴۰±۸	+۳±۱۲	+۸/۱%
دارونما	۴۴±۱۳	۴۰±۹	-۴±۱۴	-۹/۱%

*آنالیز واریانس

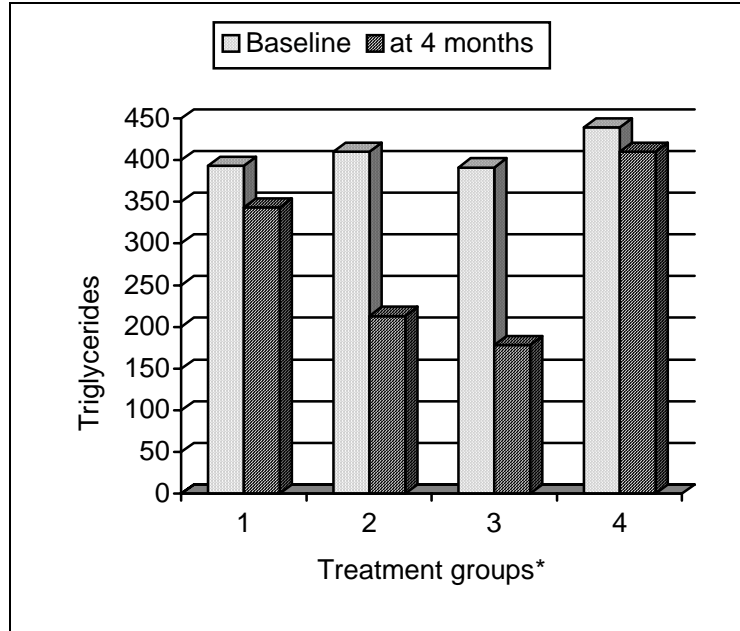


شکل ۱- میزان تغییرات کلسترول تام سرم در چهار گروه درمانی بعد از چهار ماه دریافت دارو (p=۰/۰۰۹).

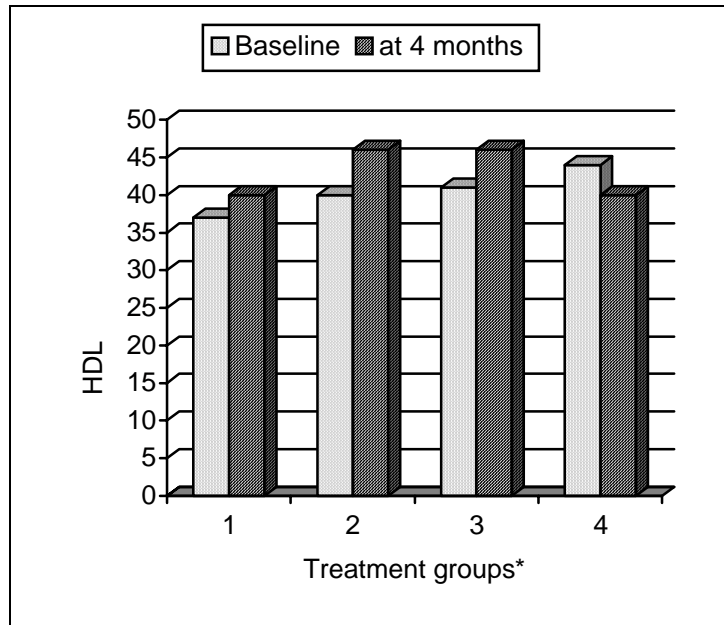
* گروه‌های درمانی: ۱- آنتوم ۲- اسید نیکوتینیک ۳- کلوفیبرات ۴- دارونما

شکایات غیراختصاصی بوده است.

تغییرات بیوشیمیایی: در چهار گروه درمانی در پیگیری چهار ماهه تفاوت معنی داری از نظر قند خون ناشتا، BUN، کراتینین، AST و ALT، اسید اوریک، بیلی روبین و پروتئین تام سرم مشاهده نمی شود؛ اما از نظر تغییرات آلکالن فسفاتاز، در گروه درمانی کلوفیبرات با ۲۹٪ کاهش نسبت به گروه های دیگر تفاوت معنی داری مشاهده می شود (p=۰/۰۰۱). در پیگیری دو ماهه، قند خون ناشتای بیماران



شکل ۲- میزان تغییرات تری گلیسرید در چهار گروه درمانی بعد از چهار ماه دریافت دارو (p=۰/۰۰۶).
*گروه های درمانی: ۱- آنتوم ۲- اسید نیکوتینیک ۳- کلوفیبرات ۴- دارونما



شکل ۳- میزان تغییرات کلسترول پرچگال (HDL-C) در چهار گروه درمانی بعد از چهار ماه دریافت دارو (p=۰/۱۴۹).

* گروه های درمانی: ۱- آنتوم ۲- اسید نیکوتینیک ۳- کلوفیبرات ۴- دارونما

که تری‌گلیسرید افزایش‌یافته مستقل از HDL و دیگر عوامل خطرزا، یک ریسک فاکتور قوی می‌باشد (۱۵).

اما مطالعات اولیه با آنالیز چندمتغیره، عموماً تری‌گلیسرید سرم را به‌عنوان یک عامل خطرزای مستقل برای بیماریهای قلبی-عروقی نمی‌شناختند (۱۶). این امر عمدتاً ناشی از متغیرهای به‌هم وابسته فراوانی است که با هیپرتری‌گلیسریدمی همراهی دارند. متابولیسم لیپوپروتئین‌ها کاملاً به‌همدیگر وابسته است و افزایش تری‌گلیسرید سرم می‌تواند به‌علت همبستگی (correlation) قابل ملاحظه با غلظت کلسترول تام، HDL-C و LDL-C مخدوش شود. عوامل خطرزای نامرتبط با چربی خون نظیر چاقی، هیپرتانسیون، دیابت و مصرف دخانیات نیز با غلظت تری‌گلیسرید سرم همبستگی دارند (۱۷). علاوه بر این، عوامل خطرزایی که تازگی شناسایی شده‌اند نظیر مقاومت به انسولین، اختلال تحمل گلوکز و بیش‌انقباضپذیری نیز با غلظت تری‌گلیسرید سرم مرتبط می‌باشند. بنابراین بسیاری از افرادی که دچار هیپرتری‌گلیسریدمی هستند در معرض افزایش خطر بیماریهای کرونری قلب می‌باشند حتی در صورتی که این امر را نتوان به‌تنهایی با غلظت افزایش‌یافته تری‌گلیسرید سرم آنها توجیه کرد.

در سالهای اخیر، انتشار متاآنالیزهایی که نشان دادند هیپرتری‌گلیسریدمی در واقع یک عامل خطرزای مستقل برای بیماریهای قلبی-عروقی می‌باشد، توجه پژوهشگران و پزشکان را به اهمیت هیپرتری‌گلیسریدمی جلب کرده است (۱۰،۱۱). به نظر می‌رسد ارتباط بین هیپرتری‌گلیسریدمی و بیماریهای قلبی-عروقی بیشتر به‌دلیل وجود ذرات غنی از تری‌گلیسرید آتروژنیک نظیر LDL و VLDL باشد تا خود تری‌گلیسرید (۱۸). علاوه بر این، تری‌گلیسرید افزایش‌یافته باعث بروز تغییراتی در سایر لیپوپروتئین‌های سرم و سیستم انعقادی می‌شود (۱۹،۲۰).

غلظت تری‌گلیسرید در زنان، مردان با HDL-C پایین و در همه افرادی که نسبت LDL-C/HDL-C بالای ۳/۵ دارند عامل خطرزای مهم‌تری محسوب می‌شود (۲۱). باید توجه داشت که حدوداً ۹۰٪ بیماران با تری‌گلیسرید بالا، دارای LDL-C/HDL-C بالای ۳/۵ هستند. افزایش mg/dL

تحت درمان با اسید نیکوتینیک با ۱۹/۶٪ افزایش، نسبت به گروه کلوفیبرات، آنتوم و دارونما تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p=0/049$). همچنین غلظت اسید اوریک خون بیماران گروه اسید نیکوتینیک (۲۱/۳٪) و آنتوم (۱۶/۷٪) افزایش یافته که در مقایسه با کلوفیبرات و دارونما معنادار می‌باشد ($p<0/000$). غلظت AST بیماران نیز در گروه اسید نیکوتینیک با ۱۲/۴٪ افزایش، در گروه کلوفیبرات با ۱۹/۲٪ افزایش و آنتوم با ۷/۳٪ کاهش نسبت به گروه دارونما دارای تفاوت معنی‌دار می‌باشد ($p=0/003$).

بحث

بیماریهای قلبی-عروقی دارای علل متعددی می‌باشند و عواملی نظیر شیوه زندگی، سابقه فامیلی و سایر بیماریها و درمان آنها در این زمینه نقش ایفا می‌کنند. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که عوامل خطرزای مستقل متعددی با بروز بیماریهای قلبی-عروقی ارتباط دارند. در یک تقسیم‌بندی کلی می‌توان این عوامل خطرزا را به دو دسته کلی مرتبط با چربی خون (کلسترول HDL پایین، تری‌گلیسرید بالا و نسبت LDL/HDL بیشتر از ۵) و نامرتبط با چربی خون (فشار خون سیستولی بالا، مصرف دخانیات، دیابت، سن بالای ۶۰ سال، جنس مذکر و دوران پس از یائسگی در زنان و سابقه خانوادگی مثبت) تقسیم نمود (۶).

بسیاری از مطالعات همه‌گیرشناختی (اپیدمیولوژیک) آینده‌نگر مؤید وجود رابطه مثبت بین غلظت تری‌گلیسرید سرم و بروز بیماریهای قلبی-عروقی است (۱۰،۱۱). مطالعه PROCAM نشان داد که در مردان میانسال، صرف نظر از غلظت LDL و HDL، غلظت تری‌گلیسرید ناشتای سرم یک عامل خطرزای مستقل برای پیدایش بیماریهای قلبی-عروقی می‌باشد (۱۲). مطالعه آینده‌نگر Paris نشان داد که مردان و زنان دیابتی خطر مشابهی برای بروز بیماریهای قلبی-عروقی دارند، که این امر ممکن است به‌خاطر افزایش بیشتر تری‌گلیسرید در زنان دیابتی نسبت به مردان باشد که باعث می‌شود خطر بیماریهای قلبی-عروقی در زنان افزایش یافته و با مردان برابر شود (۱۳،۱۴). مطالعه کوپنهاگ روی بیماران مذکر^۱ نیز نشان داد

¹ Copenhagen Male Study

۹۰ در تری‌گلیسرید سرم با ۳۰٪ افزایش شیوع بیماریهای قلبی-عروقی در مردان و ۷۵٪ در زنان همراه است. بعد از اصلاح نتایج، برای حذف اثر دیگر ریسک فاکتورها، خطر نسبی کاهش پیدا کرد اما همچنان قابل توجه باقی ماند: ۱۴٪.

در مردان و ۳۷٪ در زنان (۲۲،۲۳). این خطر به طور قابل ملاحظه‌ای در زنان پس از سن یائسگی و مردان بالای ۶۵ سال افزایش می‌یابد (۲۴).

جدول ۴- تقسیم‌بندی تری‌گلیسریدهای سرم

مقادیر ATP III	مقادیر ATP II*	Triglyceride Category
<۱۵۰ Mg/dl	<۲۰۰ Mg/dl	تری‌گلیسرید طبیعی [†]
۱۵۰-۱۹۹ Mg/dl	۲۰۰-۳۹۹ Mg/dl	تری‌گلیسرید بینابینی و بالا [‡]
۲۰۰-۴۹۹ Mg/dl	۴۰۰-۱۰۰۰ Mg/dl	تری‌گلیسرید بالا
>۵۰۰ Mg/dl	>۱۰۰ Mg/dl	تری‌گلیسرید خیلی بالا [§]

* ATP: Adult Triglycerides Panel
[†] normal triglycerides
[‡] borderline-high triglycerides
^{||} high triglycerides
[§] very high triglycerides

بیماریهای قلبی-عروقی بیشتر توجه شود. کاهش خطر بیماریهای قلبی-عروقی در بیماران با LDL نرمال و تری-گلیسرید بالا که پس از درمان مشاهده می‌شود، ممکن است به خاطر کاهش تری‌گلیسرید سرم باشد. آنالیزهای اخیر که بر روی نتایج کارآزمایی کلسترول و حوادث عودکننده^۲ و مطالعه پیشگیری کرونری غرب اسکاتلند^۳ انجام شد، نشان داد که کاهش LDL زیر یک حد مشخص باعث کاهش بیشتر میزان حوادث کرونری نمی‌شود (۲۷)، اما آنالیز مشابه در مورد مطالعه 4S چنین حدی را نشان نداد (۲۸)؛ این امر با نتایج حاصل از مطالعات همه‌گیرشناختی بیشتر منطبق است. این یافته‌ها مؤید این نظر است که توجه بیشتر به اصلاح کامل وضعیت لیپید، یعنی افزایش HDL و کاهش تری‌گلیسرید، برای بهبود نتایج حاصل از مداخلات درمانی ضروری است (۲۷).

نتایج مطالعات متعدد نتوانستند رابطه بین کاهش بروز بیماریهای قلبی-عروقی با کاهش تری‌گلیسرید سرم را مستقل از LDL و افزایش HDL اثبات نمایند. در عوض، برخی مطالعات نشان داده‌اند که افزایش HDL و کاهش تری‌گلیسرید سرم در بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی به کاهش معنادار حوادث عروق کرونری منجر می‌شود، هر چند اهمیت بالینی این کاهش اثبات نشده است (۲۷). در

هر چند در تری‌گلیسریدهای بین ۱۵۰ تا ۱۹۹ یک یا چند مورد از عوامل اضافه وزن و چاقی، کم‌تحركی بدنی، مصرف دخانیات، مصرف بیش از حد الکل، رژیم‌های حاوی کربوهیدرات خیلی زیاد (کل انرژی بیشتر از ۶۰٪)، سایر بیماریها، دیابت نوع ۲، نارسایی مزمن کلیه (سندرم نفروتیک)، برخی داروها (کورتیکواستروئیدها، مهارکننده‌های پروتئاز مورد استفاده در درمان HIV، داروهای مهارکننده بتا آدرنژیک و استروژن‌ها) دخیل هستند (۲۵)، در تری‌گلیسرید بیش از ۲۰۰ mg/dl، اگرچه این عوامل نقش دارند، عوامل ژنتیک سهم بیشتری دارند (۲۶). با توجه به نتایج بررسی‌های انجام شده که مؤید ارتباط قوی‌تر بین تری‌گلیسرید سرم با بیماریهای قلبی-عروقی است و با توجه به افزایش قابل ملاحظه و نامتناسب با افزایش LDL خطر بیماریهای قلبی عروقی در تری‌گلیسریدهای بالای ۲۰۰ mg/dl که به دلیل افزایش زیاد لیپوپروتئین‌های باقی‌مانده آتروژنیک می‌باشد، «هیأت سوم درمان بزرگسالان»^۱ تقسیم‌بندی تری‌گلیسرید سرم را با رویکرد توجه بیشتر به افزایش متوسط تری‌گلیسرید، اصلاح نموده است (جدول ۴) (۶).

به این ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که لازم است به تری‌گلیسرید بالا به‌عنوان عاملی برای افزایش خطر

² Cholesterol and Recurrent Events Trial

³ West Scotland Coronary Prevention Study

¹ Adult Treatment Panel III

مطالعه قلب هلسینکی^۱ درمان با فیبرات‌ها باعث کاهش خطر بیماریهای قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی نوع IIb شد (۸). در مطالعه بیماریهای قلب ایسکمیک استکهلم^۲ نیز درمان با ترکیب فیبرات‌ها و اسید نیکوتینیک باعث کاهش مرگ و میر شد که عمدتاً^۳ در بیماران با تری‌گلیسرید پایه بالا بود (۲۹).

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد آنتوم که در حال حاضر به طور وسیع در بازار دارویی ایران توزیع و توسط پزشکان تجویز می‌شود دارای اثر مثبت بر وضعیت لیپید بیماران نمی‌باشد. همان‌گونه که نتایج ارائه شده نشان می‌دهند، هر چند در پیگیری چهار ماهه آنتوم باعث کاهش تری‌گلیسرید و افزایش HDL سرم می‌شود، در مقایسه با دارونما این تفاوت‌ها معنی‌دار نمی‌باشد. علاوه بر این، افزایش کلسترول تام به دنبال مصرف آنتوم می‌تواند نشان‌دهنده اثر زیان‌آور این دارو بر وضعیت لیپید بیماران باشد، گرچه این مطالعه نتوانسته است تفاوت معنی‌داری بین آنتوم و دارونما نشان دهد. دیگر مطالعات انجام شده توسط درمانگاه چربی خون مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تهران نیز مؤید آنست که تجویز داروهای گیاهی باید پس از انجام مطالعات دقیق در مورد اثربخشی و ایمنی آنها صورت گیرد. نتایج حاصل از درمان با اسید نیکوتینیک اسید که به صورت کاهش معنی‌دار کلسترول تام سرم می‌باشد با نتایج حاصل از مطالعات دیگر که مؤید اثربخشی اسید نیکوتینیک در درمان هیپرکلسترولمی است، مطابقت دارد.

سپاسگزاری

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

¹ Helsinki Heart Study

² Stockholm Ischemic Heart Disease Study

مآخذ

1. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Bureau of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-76.
۲. معاونت پژوهشی وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی. آمار ۲۴ شهر انتخابی کشور در سال ۱۳۶۹. نشریه معاونت پژوهشی وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی شماره ۱۹۸؛ آذرماه ۱۳۷۰. ص ۶.
۳. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی. طرح بررسی وضعیت سلامت و بیماری مردم تهران؛ ۱۳۶۹.
4. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 512-21.
5. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1995; 15: 551-61.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, National Cholesterol Education Program. *Third report of Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*; 2001.
7. 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* 1984; 251: 365-74.
8. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. 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. *New England Journal of Medicine* 1987; 317: 1237-45.
9. Stern N, Grosskopf I, Shapira I. Risk factor clustering in hypertensive patients: impact of the reports of NCEP-II and second joint task force on coronary prevention on JNC-VI guidelines. *Journal of Internal Medicine* 2000; 248: 203-10.
10. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *European Heart Journal* 1998; 19: MS-M14
11. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *American Journal of Cardiology* 1998; 81: 7B-12B.
12. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999; 144: 199-209.
13. Fontbonne A, Tchobroutsky G, Eschwege E, Richards JL, Claude JR, Rosselin GE. Coronary heart disease mortality risk: plasma insulin level is a more sensitive marker than hypertension or abnormal glucose tolerance in overweight males. The Paris Prospective Study. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1988; 12: 557-65.
14. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-4.
15. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
16. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *New England Journal of Medicine* 1980; 302: 1383-9.
17. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *American Journal of Cardiology* 1998; 81: 18B-25B.
18. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: implications for treatment. *Archives of Internal Medicine* 1992; 152: 28-34.
19. Whitman SC, Miller DB, Wolfe BM, Hegele RA, Huff MW Uptake of type III hypertriglyceridemic VLDL-C by macrophages is enhanced by oxidation, especially after remnant formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17: 1707-15-28.
20. Whitman SC, Argmann CA, Sawyez CG et al. Uptake of type IV hypertriglyceridemic VLDL by cultured macrophages is enhanced by interferon-K. *Journal of Lipid Research* 1999; 40: 1017-28.

21. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *American Heart Journal* 1986; 112: 432-7.
22. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *Journal of Cardiovascular Risk* 1996; 3: 213-9.
23. Schachter M. The missing 75%: lipids and beyond. *British Journal of Cardiology* 2000; 7: 613-8.
24. La Rosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157: 961-8.
25. Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153: 1093-103.
26. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease: genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *Journal of Clinical Investigation* 1973b; 52: 1544-68.
27. Hans-Willi M Breuer. Hypertriglyceridemia: a review of clinical relevance and treatment options: focus on cerivastatin. *Current Medical Research and Opinion* 2001; 17: 60-73.
28. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-60.
29. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Medica Scandinavica* 1988; 223: 405-18.