

مقاله پژوهشی

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

عظمیم 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 آربیا: 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 fumaria anethum* که در سال‌های اخیر به طور گسترده‌ای به عنوان داروی کاهنده چربی خون تجویز می‌شود. تاکنون مطالعه بالینی شاهدداری 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 mg/dL ۲۵۰ و کلسترول سرم کمتر از mg/dL ۲۴۰ مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به صورت تصادفی و سیستماتیک در چهار گروه درمانی آنتوم، اسید نیکوتینیک، کلوفیبرات 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 بد و 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 ۴/۸٪ و کلوفیبرات با ۵/۴٪ 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 ۷/۵٪ و گروه کلوفیبرات 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 کلوفیبرات، ۸۰/۸٪ از بیماران تحت درمان با آنتوم و ۳۰٪ از بیماران تحت درمان با دارونما دچار عوارض جانبی شدند. در این میان شایع‌ترین شکایت‌های 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، کلوفیبرات، کارآزمایی بالینی

* نشانی: تهران، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، گروه بیماریهای داخلی، تلفن: ۰۹۱۷۸۰۴۳،

پست الکترونیک: azmir@hbi.dmr.or.ir

مقدمه

اثربخشی و اینمی 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 به طور وسیع در بازار توزیع می‌شود. این دارو ترکیبی است از سه گیاه *cichorium fumariae anethum* که مانند بسیاری از 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 اینمی داروی آنتوم، اثربخشی و اینمی داروی گیاهی آنتوم در مقایسه با داروهای اسید نیکوتینیک و کلوفیبرات و نیز دارونما مورد بررسی قرار گرفت.

روشها

این مطالعه بخشی از مطالعات گستره‌ای 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 250 mg/dL و کلسترول تام سرم زیر 240 mg/dL بوده‌اند و معیارهای حذف مطالعه را نداشتند، وارد مطالعه شدند. معیارهای حذف در این مطالعه عبارت بودند از: قند ناشنای بالای 250 mg/dL یا ابتلای به دیابت قدی، نارسایی قلبی، سابقه سکته قلبی یا مغزی در شش ماه گذشته، بیماریهای کبدی، اختلال کارکرد کلیوی (کراتینین بالای $1/5\text{ mg/dL}$ و یا BUN بیشتر از 35 mg/dL ، سابقه اولسر پیتیک، سابقه ابتلا به نقرس یا اسید اوریک بالای 8 mg/dL ، خانم‌های باردار یا شیرده، گلوكوم، مصرف داروهایی که با داروهای مورد بررسی در مطالعه تداخل داشته باشند (مانند وارفارین، دیگوکسین، هورمون‌های تیروئید، داروهای خواراکی

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 (پاتوژن) 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 غلط‌تغییر 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 معنی دار بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است^(۷,۸).

در میان انواع دیس‌لیپیدمی‌ها در بیماران دچار پرفشاری خون، هیپرتری‌گلیسریدمی^(۹)، پس از LDL-C بالا ($79/2\%$) به عنوان دومین شکل شایع اختلال لیپیدهای سرم شناخته شده است^(۹). مطالعات انجام شده در چند سال اخیر نشان می‌دهد که هیپرتری‌گلیسریدمی قویاً^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 داروهای ترکیبات گیاهی متعددی به عنوان کاهنده خطر بیماری‌های قلبی-عروقی معرفی می‌شوند. از آنجا که بر اساس فواین موجود در ایالات متحده و بسیاری از کشورها در مورد دارو و غذا، نیازی به اثبات مؤثر و بی خطر بودن یک ترکیب گیاهی قبل از فروش در بازار وجود ندارد اطلاعات محدودی در مورد

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 آنژیمی ChoD-PAP (با رآزن特 Kone و اتوآنالیزr 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 معنی دار بوده است از معادلهای غیر پارامتری آنها شامل کروسکال- والیس^۲ و من- وینتني^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 این که 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=۰/۰۰۵) بین گروههای درمانی از لحاظ متغیرهای جنس، BMI^۴، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و کلسترول HDL تفاوت معنی داری مشاهده نمی‌شود، که این امر نتیجه‌گیری از مطالعه را قابل اعتمادتر می‌سازد.

Scheffe

Kruskal – Wallis

Mann - Whitney

^۴ Body mass index

کاهنده قند خون، پروتئین و ایزوونیازید) 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٪) زن و ۹۷ نفر (۶۴٪) 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 اعضا 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 بد و 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 آن‌توم(۶ قرص روزانه)، اسید نیکوتینیک، (۳ گرم روزانه)، کلوفیبرات (۲۰۰۰ میلی گرم 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 هفتگه یکبار انجام می‌شد. تعیین میزان پایبندی به مصرف دارو از طریق پرسش از خود بیمار صورت می‌گرفت.

بیماران در بد و 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 و ALT و آلکالن فسفاتاز، بیلریوین و پروتئین سرم، آزمونهای کارکرد کلیه شامل کراتینین و BUN، و قند خون ناشتا و اسید اوریک قرار گرفتند.

اندازه‌گیری لیپیدها: خون‌گیری از بیماران به‌دبیال 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

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

دارونما	کلوفیبرات	اسید نیکوتینیک	آنتمو	
۲۳ (۶۴)	۲۵ (۶۳)	۲۲ (۵۶)	۲۶ (۷۲)	جنس مذکور*
۴۶/۷±۱۲/۰	۴۹/۸±۱۰/۳	۴۴/۵±۱۴/۱	۵۰/۲±۱۳/۴	سن †
۲۴/۲±۹/۷	۲۴/۸±۱۰/۱	۲۶/۲±۵/۸	۲۸/۳±۶/۴	† BMI
۵ (۱۲/۹)	۲ (۵/۰)	۴ (۱۰/۲)	۲ (۸/۲)	صرف سیگار*
۱ (۲/۸)	۱ (۲/۵)	۳ (۷/۷)	۲ (۵/۶)	سابقه انفارکتوس میوکارد *
۱۰ (۲۷/۸)	۱۲ (۳۰/۰)	۱۰ (۲۵/۶)	۱۰ (۲۷/۸)	ورزش*
۰ (۰/۰)	۲ (۱۲/۳)	۲ (۱۱/۸)	۰ (۰/۰)	صرف قرصهای خوارکی ضدبارداری (خانمها)*
۲۱۲±۲۰	۲۱۱±۲۲	۲۰۴±۲۸	۲۱۱±۲۴	کلسترول تام †
۴۱۱±۱۴۶	۴۰۳±۱۱۸	۳۸۲±۱۵۷	۴۱۱±۱۸۲	† TG
۴۲/۲±۱/۱	۳۹/۸±۱۰/۲	۴۱/۶±۱۱/۸	۳۷/۴±۸/۴	† HDL

* 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 بیماران درمانی که مطالعه را به پایان رسانند	
۳۶	۲۶ (۷۲/۲)	آنتمو
۳۹	۲۲ (۵۶/۴)	اسید نیکوتینیک
۴۰	۲۲ (۵۵/۰)	کلوفیبرات
۳۶	۲۰ (۵۵/۶)	دارونما

کلوفیبرات با ۱۱٪ افزایش، آنتوم با ۲۰/۳٪ افزایش و دارونما با ۱۱/۹٪ افزایش، نشان می‌دهد ($p=0/009$). 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 ۱۱٪ افزایش تفاوت معنی‌داری با گروه دارونما (۰/۹/۱٪) مشاهده نمی‌شود ($p=0/149$)

عوارض جانبی: در مجموع ۴۳/۲٪ از بیمارانی که پی‌گیری چهار ماهه را به پایان رسانند و ۱۳/۳٪ از بیمارانی که پی‌گیری دو ماهه را به پایان رسانند، دچار عوارض جانبی شدن. بیشترین عوارض در گروه اسید نیکوتینیک مشاهده شد (۸۱/۸٪) که عمدت‌ترین شکایت گرگفتگی 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

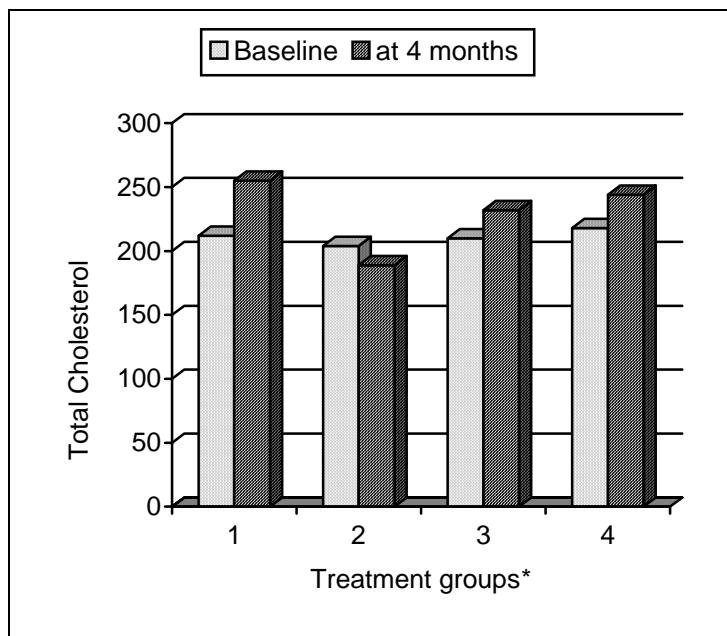
اثر بر لیپیدها: میانگین تغییرات در غلاظت تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول HDL سرم بیماران در چهار گروه درمانی در جدول ۳ و شکل‌های ۱ تا ۳ نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود در پایان پی‌گیری چهار ماهه در گروه بیماران تحت درمان با آنتوم به طور متوسط ۱۲/۵٪ کاهش در میزان تری‌گلیسرید مشاهده می‌شود که در مقایسه با گروه دارونما با کاهش ۰/۶/۸٪، تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود ($p=0/999$). در عین حال در بیماران تحت درمان با اسید نیکوتینیک و کلوفیبرات، میزان کاهش تری‌گلیسرید به طور متوسط ۴۸/۸٪ و ۵۴/۵٪ است که تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروه‌های آنتوم و دارونما نشان می‌دهد ($p=0/006$). 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 می‌شد کمترین شکایت از آننوم 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
<i>*p = ۰/۰۰۹</i>				
اسید نیکوتینیک	۲۰.۴±۲۰	۱۸۹±۳۸	-۱۶±۵۲	-۷/۸%
کلوفیبرات	۲۱۰±۲۴	۲۲۲±۴۹	-۲۲±۶۴	+۱۱/۰%
آننوم	۲۱۲±۲۱	۲۵۵±۷۷	+۴۳±۸۲	+۲۰/۳%
دارونما	۲۱۸±۱۹	۲۴۴±۷۶	+۲۶±۷۲	+۱۱/۹%
<i>*p = ۰/۰۰۶</i>				
اسید نیکوتینیک	۴۱۰±۱۸۷	۲۱۲±۱۲۴	-۲۰۰±۱۶۶	-۴۸/۸%
کلوفیبرات	۳۹۱±۱۱۲	۱۷۸±۸۱	-۲۱۳±۱۵۰	-۵۴/۵%
آننوم	۳۹۳±۱۴۷	۳۴۳±۱۹۲	-۴۹±۱۸۱	-۱۲/۵%
دارونما	۴۳۹±۱۷۶	۴۱۰±۱۷۰	-۳۰±۳۱۰	-۶/۸%
<i>*p = ۰/۱۴۹</i>				
اسید نیکوتینیک	۴۰±۱۱	۴۶±۹	+۷±۱۶	+۱۷/۵%
کلوفیبرات	۴۱±۱۰	۴۶±۱۲	+۴±۱۶	+۹/۸%
آننوم	۳۷±۹	۴۰±۸	+۳±۱۲	+۸/۱%
دارونما	۴۴±۱۳	۴۰±۹	-۴±۱۴	-۹/۱%

*آتالیز واریانس



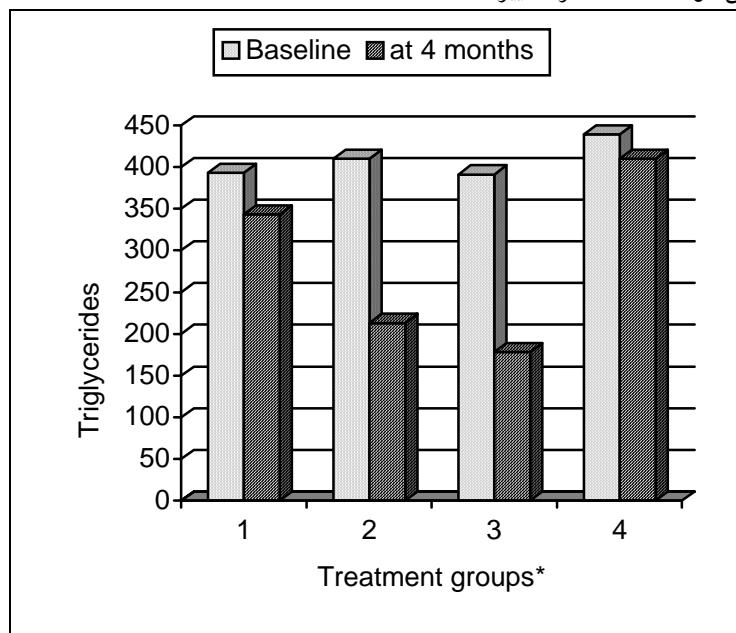
شکل ۱- میزان تغییرات کلسترول تام سرم در چهار گروه درمانی بعد از چهار ماه دریافت دارو ($p=۰/۰۰۹$).

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

شکایات غیراختصاصی بوده است.

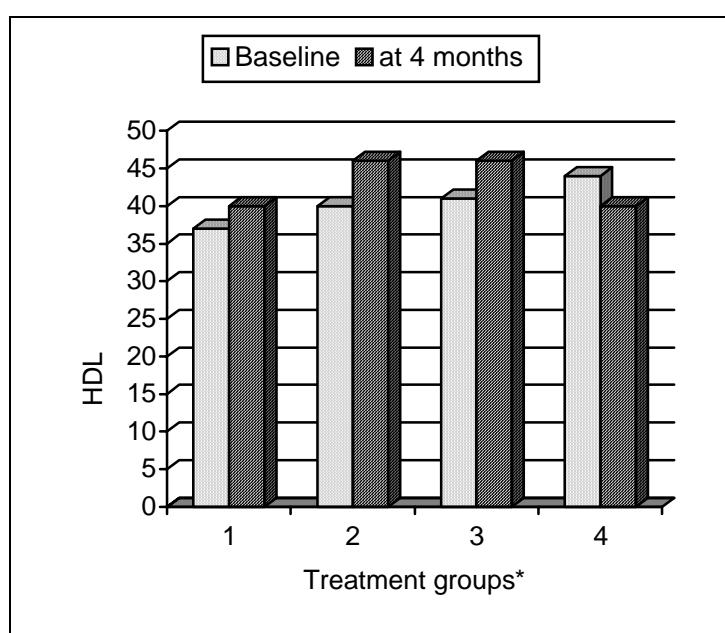
آلکالن فسفاتاز، در گروه درمانی کلوفیبرات با 29% کاهش نسبت به گروههای دیگر تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود ($p=0.001$)

تغییرات بیوشیمیابی: در چهار گروه درمانی در پیگیری چهار ماهه تفاوت معنی‌داری از نظر قند خون ناشتا، BUN، کراتینین، AST و ALT، اسید اوریک، بیلی‌رویین و پروتئین تام سرم مشاهده نمی‌شود؛ اما از نظر تغییرات



شکل ۲- میزان تغییرات تری‌گلیسرید در چهار گروه درمانی بعد از چهار ماه دریافت دارو ($p=0.006$).

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



شکل ۳- میزان تغییرات کلسترول پرچکا (HDL-C) در چهار گروه درمانی بعد از چهار ماه دریافت دارو ($p=0.149$).

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

که تری‌گلیسرید افزایش یافته مستقل از HDL و دیگر عوامل خطرزا، یک ریسک فاکتور قوی می‌باشد (۱۵). اما مطالعات اولیه با آنالیز چندمتغیره، عموماً تری‌گلیسرید سرم را به عنوان یک عامل خطرزا مستقل برای بیماریهای قلبی-عروقی نمی‌شناختند (۱۶). این امر عمدتاً ناشی از متغیرهای بهم وابسته فراوانی است که با هیپرتری‌گلیسریدمی همراهی دارند. متabolیسم لیپوپروتئین‌ها کاملاً به همدیگر وابسته است و افزایش تری‌گلیسرید سرم می‌تواند به علت همبستگی (correlation) قابل ملاحظه با غلظت کلسترول تام، HDL-C و LDL-C مخدوش شود. عوامل خطرزا نامرتبط با چربی خون نظیر چاقی، هیپرتانسیون، دیابت و مصرف دخانیات نیز با غلظت تری‌گلیسرید سرم همبستگی دارند (۱۷). علاوه بر این، عوامل خطرزا ای که تازگی شناسایی شده‌اند نظیر مقاومت به انسولین، اختلال تحمل گلوکز و بیش‌انعقاد پذیری 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 به تنایی با غلظت افزایش یافته تری‌گلیسرید سرم آنها توجیه کرد.

در سالهای اخیر، انتشار متانالیزهایی که نشان دادند هیپرتری‌گلیسریدمی در واقع یک عامل خطرزا مستقل برای بیماریهای قلبی-عروقی می‌باشد، توجه پژوهشگران و پژوهشکان را به اهمیت هیپرتری‌گلیسریدمی جلب کرده است (۱۰، ۱۱). به نظر می‌رسد ارتباط بین هیپرتری‌گلیسریدمی و بیماریهای قلبی-عروقی بیشتر به دلیل وجود ذرات غنی از تری‌گلیسرید آتروژنیک نظیر LDL و VLDL باشد تا خود تری‌گلیسرید (۱۸). علاوه بر این، تری‌گلیسرید افزایش یافته 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 خطرزا 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 ($p<0.0001$). 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 عمل متعددی می‌باشند و عواملی نظیر شیوه زندگی، سابقه فامیلی و سایر بیماریها و درمان آنها در این زمینه نقش ایغا می‌کنند. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که عوامل خطرزا مستقل متعددی با بروز بیماریهای قلبی-عروقی ارتباط دارند. در یک تقسیم-بندی 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 مذکور 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 خطرزا 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 به حاطر 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 مذکور^۱ نیز نشان داد

^۱ Copenhagen Male Study

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).

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٪.

جدول ۴- تقسیم‌بندی تری‌گلیسریدهای سرم

ATP III مقادیر	*ATP II مقادیر	Triglyceride Category
<۱۵۰Mg/dl	<۲۰۰Mg/dl	تری‌گلیسرید طبیعی†
۱۵۰-۱۹۹Mg/dl	۲۰۰-۳۹۹Mg/dl	تری‌گلیسرید بینایینی و بالا‡
۲۰۰-۴۹۹Mg/dl	۴۰۰-۱۰۰۰Mg/dl	تری‌گلیسرید بالا
>۵۰۰Mg/dl	>۱۰۰Mg/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 تری‌گلیسرید بالا که پس از درمان مشاهده می‌شود، ممکن است به خاطر کاهش تری‌گلیسرید سرم باشد. آنالیزهای اخیر که برروی نتایج کارآزمایی کلسترول و حوادث عودکننده^۲ و مطالعه پیشگیری کرونری غرب اسکاتلنด^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 ۴S 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 ثابت نمایند. در عوض، برخی مطالعات نشان داده‌اند که افزایش HDL و کاهش تری‌گلیسرید سرم در بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی به کاهش معنادار حوادث عروق کرونر 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، کم تحرکی 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 نفروگلوبولین)، برخی داروها (کورتیکواستروئیدها، مهارکنندهای پروتئاز مورد استفاده در درمان HIV، داروهای مهارکننده بتا آدرنرژیک و استروژن‌ها) دخیل هستند (۲۵)، در تری‌گلیسرید بیش از ۲۰۰mg/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).

به این ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که لازم است به تری‌گلیسرید بالا به عنوان 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 استکلهلم^۲ نیز درمان با ترکیب فیبرات‌ها و اسید نیکوتینیک باعث کاهش مرگ و میر شد که عمدتاً 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 افرایش 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 پژوهه 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 مسؤولان 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

مأخذ

1. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Bureau of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-76.
2. 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 ۱۹۱، آذرماه ۱۳۷۰، ص ۶.
3. 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- κ . *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, Sempel 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.