

## **The effect of nicotinic acid on serum phosphorus in patients undergoing long-term hemodialysis in Valiasr Hospital of Arak**

Edalatnejad M<sup>1\*</sup>, Zameni F<sup>2</sup>, Talaei A<sup>3</sup>

1- Department of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received 5 Feb 2010, Accepted 16 March 2011

---

### Abstract

**Background:** Recent studies have shown that nicotinic-amide and niacin induce significant reductions in serum phosphorous in patients undergoing hemo-dialysis. The aim of the present study was to determine the effect of nicotinic acid on serum phosphorous level in patients undergoing long-term hemodialysis.

**Materials and Methods:** In an 8-week cross-over randomized double-blind clinical trial, 37 patients were assigned to nicotinic acid or placebo groups with titration from 400 to 1000 mg/ daily. A 2-week washout preceded the switch from nicotinic acid to placebo or vice versa. Statistical analysis was performed using paired- sample t test.

**Results:** The mean dose of nicotinic acid at the end of the period was 740±204 mg/daily. Nicotinic acid showed a significant decrease in serum phosphorus after the 8-weeks treatment; however; no significant changes occurred in the placebo group (P =0.01). Also, nicotinic acid resulted in an increase of HDL cholesterol levels after 8 weeks.

**Conclusion:** Nicotinic acid can lead to a decrease and an increase in serum phosphorous and HDL cholesterol levels, respectively. However, there is need for longer trials with larger sample sizes for determining the most effective doses of this drug.

**Keywords:** Hemodialysis, Niacin, Niacin Amide, Nicotinic Acid, Serum Phosphorous

\* Corresponding Author:

Address: Department of Internal Medicine, Pardis Academic Site, Amir-al-momenin Hospital, Sardasht, Arak, Iran

Email: mahedalat@arakmu.ac.ir

## تعیین اثر نیکوتینیک اسید بر روی فسفر خون در بیماران همودیالیزی بیمارستان حضرت ولی عصر اراک

مهناز عدالت نژاد<sup>1</sup>، فاطمه ضامنی<sup>2</sup>، افسانه طلایی<sup>3</sup>

- 1- استادیار، فوق تخصص بیماری های کلیه، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 2- دستیار داخلی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- 3- استادیار، فوق تخصص بیماری های غدد، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 89/11/16، پذیرش: 89/12/25

### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات اخیر نشان داده که نیکوتینامید و نیاسین باعث کاهش فسفر سرمی بیماران دیالیزی می شوند. هدف این مطالعه تعیین اثر نیکوتینیک اسید بر سطح فسفر بیماران همودیالیزی می باشد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی مقطعی، تصادفی و دوسوکور می باشد که بر روی 37 بیمار جهت مقایسه اثر نیکوتینیک اسید در مقابل دارونما انجام شد. دوز دارو به صورت مرحله ای طی 8 هفته از 400 به 1000 میلی گرم در روز افزایش یافت. بعد از 2 هفته دوره شستشو، جای دو گروه دارو و دارونما عوض شد. مقایسه آزمایشات ابتدا و انتهای مطالعه در هر دو گروه به روش آنالیز آماری تی تست نمونه های جفتی انجام شد.

**یافته ها:** متوسط دوز نیکوتینیک اسید در انتهای دوره  $740 \pm 204$  میلی گرم در روز بود. میانگین فسفر در هفته هشتم در بیمارانی که نیکوتینیک اسید دریافت نموده بودند، تفاوت معنی داری در مقایسه با فسفر پایه نشان داد ( $p=0/01$ ). در حالی که تفاوت معنی داری در میزان فسفر پایه و هفته هشتم در گروه دارونما دیده نشد. همچنین نیکوتینیک اسید موجب افزایش سطح کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) پس از 8 هفته شد.

**نتیجه گیری:** نیکوتینیک اسید باعث کاهش فسفر و افزایش کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا در بیماران همودیالیزی می شود. هر چند برای تعیین دوز موثر دارو نیاز به مطالعات طولانی تر با حجم نمونه بیشتر می باشد.

**واژگان کلیدی:** همودیالیز، فسفر خون، نیاسین، نیاسینامید، نیکوتینیک اسید

\*نویسنده مسئول: اراک، سر دشت، سایت دانشگاهی پردیس، بیمارستان حضرت امیر المومنین (ع)، گروه داخلی

## مقدمه

مبتلا به نارسایی کلیه می شود (1 و 4). همچنین بر اساس کار آزمایشی های بالینی اخیر که در انسان انجام شده است به این نتیجه رسیده اند که نیکوتینامید و نیکوتینیک اسید باعث کاهش قابل توجه در سطح سرمی فسفر بیماران دیالیزی می شود (11-7). یکی از مزایای نیکوتینیک اسید نسبت به داروهای اتصال یابنده به فسفر عدم نیاز به تجویز نیکوتینیک اسید همراه با وعده های غذایی می باشد (4). هدف از این مطالعه یافتن جایگزین مناسب برای داروهای اتصال یابنده به فسفات می باشد، دارویی که عوارضی نظیر افزایش کلسیم خون و مسمومیت با آلومینیوم را نداشته و از طرفی ارزان و در دسترس باشد. لذا با توجه به مطالعات اخیر که در چشم انداز آینده ترکیبات نیکوتینیک اسید را به عنوان داروی جایگزین معرفی نموده اند بر آن شدیم تا اثر نیکوتینیک اسید را بر سطح فسفر سرمی بیماران همودیالیزی بررسی نماییم.

## مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی متقاطع و دوسوکور، جهت بررسی اثر نیکوتینیک اسید در کاهش سطح فسفر سرمی بیماران همودیالیزی انجام شده است. این مطالعه منتج از پایان نامه دستیاری به شماره ثبت 388 بوده که توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد 6-67-88 تأیید و در IRCT با شماره IRCT 138812153492 N1 ثبت شده است. تمام 163 بیمار دیالیزی مرکز آموزشی درمانی حضرت ولی عصر اراک بر اساس آخرین سطح سرمی فسفر در آزمایشات ماهیانه و معیارهای ورود به مطالعه و خروج از مطالعه غربالگری شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای 18 سال، اخذ رضایت نامه، فسفر سرمی 5-7 میلی گرم در دسی لیتر، شروع دوره دیالیز بیشتر از 3 ماه، عدم تغییر در پروتکل های درمانی (ترکیبات کلسیمی و ویتامین D) و پروتکل دیالیز طی 2 هفته اخیر بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل حاملگی، بیماری های کبدی شناخته شده، بیماری زخم پپتیک فعال، مصرف کاربامازپین، عدم

یکی از مشکلات شایع در بیماران دیالیزی، فسفر خون بالا (هایپر فسفاتمی) می باشد که می تواند باعث ایجاد پرکاری پاراتیروئیدی ثانویه (هایپرپاراتیروئیدسم) شود (1). با وجودی که مطالعات نشان داده اند که در بیماران نارسایی مزمن کلیه به ازای هر 1 میلی گرم بر دسی لیتر افزایش سطح فسفات از 5/5 میلی گرم بر دسی لیتر، خطر سکت قلبی حدود 35 درصد افزایش می یابد (2)، اما متأسفانه تنها حدود 44 درصد بیماران همودیالیزی، سطح فسفر قابل قبول دارند (3). از آنجا که اغلب اوقات محدودیت فسفر در رژیم غذایی و برداشت فسفر توسط دیالیز به تنهایی برای کنترل فسفر بیماران دیالیزی کافی نمی باشد، معمولاً جهت کاهش جذب فسفر رژیم غذایی، تجویز داروهای اتصال یابنده به فسفر نیاز می باشد. در حال حاضر داروهای اتصال یابنده به فسفات با وجود مؤثر بودن، عوارض جانبی زیادی از جمله افزایش کلسیم خون (مثل کربنات کلسیم) و افزایش خطر مسمومیت با آلومینیوم دارند، همچنین بعضی از آنها نظیر سولامر و کربنات لانتانوم گران قیمت می باشند (4). لذا نیاز به معرفی داروهای کاهنده فسفات جدید ارزان و در دسترس است که عوارض داروهای اتصال یابنده را نداشته باشند. اولین بار نیکوتینیک اسید در سال 1995 به عنوان داروی کاهنده کلسترول پلاسما استفاده شد (5). در حال حاضر نیز کاربرد بالینی عمده نیکوتینیک اسید، افزایش سطح کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (High Density Lipoprotein-HDL) و کاهش سطح تری گلیسیرید می باشد. عارضه عمده نیکوتینیک اسید اتساع عروق و گر گرفتگی است که به علت تولید پروستاگلاندین ها می باشد که اغلب با تجویز آسپرین قبل از مصرف نیکوتینیک اسید، قابل کنترل است (6). اسامی دیگر نیکوتینیک اسید، نیاسین یا ویتامین B3 است. امروزه در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که نیکوتینامید که فرم در گردش نیکوتینیک اسید است (7) از طریق کاهش بیان ناقل سدیم- فسفات 2b در ژنوم و مهار جذب روده ای فسفر، موجب جلوگیری از افزایش فسفر سرم در موش

با دانسیته پایین (Low Density Lipoprotein-LDL) و هورمون پاراتیروئید (Parathyroid Hormone -PTH) و آلبومین در شروع و پایان مطالعه اندازه گیری شدند. PTH به صورت intact-PTH به روش ایمنونواسی الکتروکمی لومینسنس (Electrochemiluminescence Immuno Assay) اندازه گیری شد. به علاوه گلوکز و آنزیم های کبدی هر 4 هفته جهت بررسی عوارض جانبی دارو اندازه گیری شدند. آزمایشات پایه در هفته صفر، با آزمایشات پایان مطالعه در هفته هشتم، از نظر پارامترهای مختلف آزمایشگاهی نظیر فسفر، کلسیم، PTH، پلاکت و پارامترهای پروفایل چربی (کلسترول تام، HDL، LDL، تری گلیسرید) با آزمون آماری تی زوجی در هر دو گروه مقایسه شدند. آنالیز اطلاعات توسط نرم افزار SPSS نسخه 17 انجام شد و P کمتر از 0/05 از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

از 47 بیماری که وارد مطالعه شده بودند 5 بیمار در گروه دریافت کننده دارونما به علت بالا بودن سطح فسفر و نیاز به تغییر پروتکل درمانی (تجویز هیدروکسید آلومینیوم) از مطالعه حذف شدند. 5 بیمار هم در گروه دریافت کننده نیکوتینیک اسید به علت عوارض جانبی دارو (گر گرفتگی مقاوم به آسپرین علیرغم کاهش دوز دارو) و ناراحتی گوارشی غیر قابل کنترل از مطالعه خارج شدند. تمام 10 بیمار فوق در 4 هفته اول مطالعه و قبل از دوره شستشو از مطالعه خارج شدند. 37 بیمار (18 مرد و 19 زن) با میانگین سنی  $57/09 \pm 11/7$  سال، تا پایان مطالعه باقی ماندند. میانگین پارامترهای آزمایشگاهی در شروع مطالعه در دو گروه دارو و دارونما در جدول 1 نشان داده شده است که اختلاف معنی داری بین گروه ها مشاهده نشد. حداقل دوز مصرفی نیکوتینیک اسید 400 میلی گرم در روز و حداکثر دوز آن 1000 میلی گرم در روز بود. متوسط دوز نیکوتینیک اسید و همچنین میانگین سطح فسفر در هفته های صفر، 2، 4، 6 و 8 در گروه نیکوتینیک اسید و

تحمل دارو و نیاز به تغییر پروتکل درمانی به علت الزامات اخلاقی در پزشکی (مثلا فسفر سرمی بالای 7 میلی گرم در دسی لیتر، در دو اندازه گیری متوالی) بودند. به هر بیمار توسط یکی از مجریان که تنها فرد مطلع از وضعیت مداخله (دارو یا دارونما) بود، یک کد داده شد که نتایج آزمایشات بر اساس این کدها توسط مجری اصلی طرح پیگیری می شد. در کل دوره مطالعه مجری اصلی طرح و بیماران هیچ کدام از نوع دارو یا دارونما مطلع نبودند. پس از اخذ فرم رضایت نامه مکتوب، 47 بیمار همودیالیزی که معیار ورود به مطالعه را داشتند به طور تصادفی در دو گروه دارونما و نیکوتینیک اسید قرار گرفتند. نیکوتینیک اسید و دارونما هر دو به صورت مشابه در قالب قرص های 100 میلی گرمی بسته بندی شده بودند. دوز شروع دارونما و نیکوتینیک اسید، 400 میلی گرم در روز (به صورت 2 قرص هر 12 ساعت) بود که هر 2 هفته به ترتیب به 600، 800 و 1000 میلی گرم در روز افزایش می یافت. بعد از 8 هفته، بیماران به مدت 2 هفته وارد دوره ی شستشو شدند و سپس جای دو گروه عوض شد (از نیکوتینیک اسید به دارونما و برعکس) و مطالعه به مدت 8 هفته مشابه دوره اول ادامه یافت. بیمارانی که به علت عدم پذیرش یا تحمل دارو قادر به مصرف دوز افزایش یابنده نبودند، حداکثر دوز قابل تحمل را ادامه می دادند. داروهای حاوی آلومینیوم، 2 هفته قبل از شروع مطالعه قطع شدند ولی درمان با داروهای متصل شونده به فسفر و آنالوگ های ویتامین D، بدون هیچ گونه تغییری در دوز آنها ادامه یافت. به بیمارانی که دچار علائم گر گرفتگی شدند، توصیه به مصرف 100 میلی گرم آسپرین، یک ساعت قبل از دریافت نیکوتینیک اسید شد. میزان پذیرش بیمار در مصرف دارو توسط مصاحبه پزشک با بیمار ارزیابی شد. نمونه گیری قبل از شروع همودیالیز انجام می شد. کلسیم و فسفر هر 2 هفته و شمارش کامل سلول های خونی (Complete Blood Count-CBC) هر 4 هفته اندازه گیری می شد. در ضمن کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول لیپو پروتئین با دانسیته بالا، کلسترول لیپو پروتئین

که نیکوتینیک اسید دریافت نموده بودند، تفاوت معنی داری در مقایسه با فسفر پایه نشان داد ( $p=0/01$ ).

دارونما در جدول 2 نمایش داده شده است. متوسط دوز نیکوتینیک اسید در انتهای دوره  $740 \pm 204$  میلی گرم در روز بود، هر چند میانگین فسفر در هفته هشتم در بیمارانی

جدول 1. مقایسه پارامترهای آزمایشگاهی در شروع مطالعه در دو گروه نیکوتینیک اسید و دارونما

پارامترها	دارو نما	نیکوتینیک اسید	p
فسفر (میلی گرم بر دسی لیتر)	6/77±0/95	6/67±1/37	0/72
کلسیم (میلی گرم بر دسی لیتر)	9/34±0/68	9/45±0/68	0/49
هورمون پارا تورمون intact (بیکو گرم بر میلی لیتر)	463/10±328/73	503/40±412/59	0/65
تعداد پلاکت (1000 بر میلی مترمکعب)	160/72±33/84	160/37±34/36	0/96
کلسترول تام (میلی گرم بر دسی لیتر)	151/21±27/00	158/09±36/80	0/38
کلسترول LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	100/67±30/20	101/37±30/54	0/92
کلسترول HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	32/64±8/59	37/03±9/98	0/54
تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	141/35±55/9	158/50±76/52	0/28

بین هفته های 2 تا 6، افزایش قابل توجهی در هفته هشتم مشاهده شد ( $p=0/003$ ).

همان طور که در نمودار شماره یک نشان داده شده است میانگین فسفر هفته 8 در دو گروه دارو و دارونما، تفاوت معنی داری در سطح فسفر در دو گروه نشان داد ( $p=0/039$ ).

در میانگین سطح فسفر در دو گروه دارو و دارونما، تفاوت معنی داری از نظر آماری در هفته دوم مشاهده شد در حالی که مقایسه میانگین سطح فسفر در هفته های متوالی (فسفر هفته های 2 و 4، هفته های 4 و 6، هفته های 6 و 8) تغییرات معنی داری در گروه مصرف کنندگان نیکوتینیک اسید نشان نداد. همچنین میانگین سطح فسفر در هفته های متوالی در گروه دارونما، علی رغم سطح نسبتاً یکنواخت در

جدول 2. میانگین سطح فسفر در هفته های 2، 4، 6 و 8 در دو گروه نیکوتینیک اسید و دارونما

زمان	متوسط دوز نیکوتینیک اسید (میلی گرم روزانه)	میانگین سطح فسفر در گروه نیکوتینیک اسید (میلی گرم بر دسی لیتر)	میانگین سطح فسفر در گروه دارونما (میلی گرم بر دسی لیتر)
هفته صفر	0	6/66±1/40	6/76±0/96
انتهای هفته دوم	400	6/00±1/46	5/98±1/37
انتهای هفته چهارم	573±69	5/76±0/84	6/09±1/60
انتهای هفته ششم	686±145	5/92±1/28	5/93±1/33
انتهای هفته هشتم	740±204	5/96±0/87	6/63±1/36

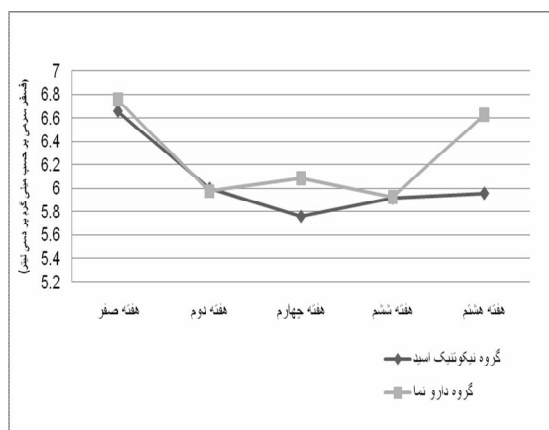
مشاهده نشد. سطح سرمی کلسترول HDL در گروه نیکوتینیک اسید افزایش معنی داری داشته ( $p=0/018$ )، در حالی که تغییرات قابل توجهی در سطح سرمی کلسیم و iPTH بوجود نیامد. همچنین سطح سرمی کلسترول تام، کلسترول LDL و تری گلیسیرید سرم نیز در بین گروه ها تفاوت معنی داری نداشت (جدول 4). همچنین سطح پلاکت در بیماران دریافت کننده نیکوتینیک اسید تغییر قابل توجهی نشان نداد ( $p=0/24$ ).

میانگین سطح فسفر بر حسب دوز نیکوتینیک اسید در هفته هشتم در جدول 3 با گروه دارونما مقایسه شده است. میانگین فسفر در بیمارانی که قادر به تحمل دوز نیکوتینیک اسید بیش از 800 میلی گرم در روز ( $895 \pm 102$  میلی گرم) بودند (21 نفر معادل 57 درصد جمعیت مورد مطالعه) با افراد گروه دارونما تفاوت معنی داری را نشان داد ( $p=0/006$ )، در حالی که تفاوت معنی داری بین میانگین فسفر در گروه دارونما و مصرف کنندگان دوز های کمتر از 800 میلی گرم در روز ( $537 \pm 96$  میلی گرم)

نیکوتینامید جهت بررسی اثر کاهش دهندگی فسفر استفاده شده است.

در مطالعه حاضر، اثر نیکوتینیک اسید به صورت دوزهای افزایش یابنده در 37 بیمار همودیالیزی مورد ارزیابی قرار گرفته است. در هفته دوم مطالعه، در هر دو گروه دارونما و دارو، کاهش قابل توجهی در میانگین سطح فسفر داشتیم که احتمالاً به علت مداخله و حضور متخصص تغذیه و رعایت رژیم غذایی است. در گروه نیکوتینیک اسید، در مقایسه میانگین سطح فسفر در هفته های متوالی، از نظر آماری تفاوت معنی داری دیده نشد اما در گروه دارونما علی رغم سطح نسبتاً یکنواخت فسفر در بین هفته های 2 تا 6، افزایش قابل توجهی در سطح فسفر در هفته هشتم مشاهده شد. همچنین در مقایسه دو گروه از نظر میانگین سطح سرمی فسفر، تا قبل از هفته هشتم، تفاوت آماری بین دو گروه نداشتیم ولی در هفته 8، در گروه دارونما افزایش ناگهانی سطح فسفر داشتیم که باعث تفاوت معنی دار در سطح سرمی فسفر بین دو گروه در هفته 8 شد. علت کاهش قابل توجه سطح فسفر در هفته 8، در گروه نیکوتینیک اسید نسبت به گروه دارونما، نقش احتمالی موثر نیکوتینیک اسید با متوسط دوز  $740 \pm 204$  میلی گرم در روز، در حفظ سطح نسبتاً پایدار سرمی فسفر و ممانعت از تغییرات ناگهانی در سطح سرمی فسفر مطرح می شود زیرا در هفته هشتم بیماران به مدت 2 هفته داروی نیکوتینیک اسید با میزان دوز متوسط  $740 \pm 204$  میلی گرم در روز مصرف نموده بودند. در مقایسه سطح فسفر در هفته 8 در دو گروه، بر اساس دوز مصرف نیکوتینیک اسید به نظر می رسد علی رغم این که نیکوتینیک اسید در دوزهای کمتر از 800 میلی گرم در روز تفاوت معنی داری با دارو نما نداشت، اما در دوزهای بالاتر از 800 میلی گرم در روز تفاوت معنی داری وجود داشت. در مجموع در خوش بینانه ترین حالت، می توان پیشنهاد نمود که اثر نیکوتینیک اسید در کاهش سطح سرمی فسفر وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالا نمود پیدا می کند. هر چند این نتایج از این

شایع ترین عارضه نیکوتینیک اسید، گر گرفتگی و علائم گوارشی بود. حدود 40 درصد بیماران دچار درجاتی از گر گرفتگی خفیف تا متوسط شدند که همین عامل مانع بزرگی در افزایش دوز دارو بود. 3 بیمار به علت گر گرفتگی شدید و 2 بیمار نیز به علت علائم گوارشی از مطالعه خارج شد.



نمودار 1. مقایسه تغییرات فسفر در طی دوره مطالعه در دو گروه دارو و دارونما

جدول 3. مقایسه سطح فسفر بر حسب دوز نیکوتینیک اسید با سطح فسفر در گروه دارونما در انتهای مطالعه

متوسط دوز نیکوتینیک اسید	میانگین سطح فسفر در هفته هشتم	p (در مقایسه با گروه دارونما)
دوز کمتر از 800 میلی گرم	$6/32 \pm 1/06$	0/513
دوز بیش از 800 میلی گرم	$5/77 \pm 0/774$	0/006

## بحث

علی رغم ظهور داروهای جدید اتصال یابنده به فسفات و صافی های با کلیرانس مناسب تر و بهبود کیفی تکنیک های دیالیز، هنوز افزایش فسفات خون یکی از چالش های درمانی در بیماران همودیالیزی است. اگرچه مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است (7-11)، اما طی چند سال اخیر، ترکیبات نیکوتینیک اسید به عنوان یکی از داروهای جدید و نوین، امید تازه ای جهت رفع این مشکل بوجود آورده است. در اکثر مطالعات اولیه از

اسید بعد از 8 ماه باعث کاهش قابل توجه سطح سرمی فسفر شد ولی در طی 4 ماه اول درمان اثری نداشته است، لذا آنها چنین نتیجه گیری کردند که احتمالاً دوز مؤثر دارو جهت رسیدن به تاثیر قابل توجه 1000 میلی گرم در روز است چرا که تنها بعد از 8 ماه تقریباً تمام بیماران به دوز 1000 میلی گرم رسیده بودند. در سایر مطالعات انجام شده حداقل دوز استفاده شده در محدوده 1000 میلی گرم در روز بوده است (7-9).

جهت مغایر با مطالعه سامپاتکومار و همکاران نش (10) بود که آنها در 30 بیمار از 34 بیمار، کاهش قابل توجهی در سطح سرمی فسفر علیرغم مصرف دوزهای کمتر نیکوتینیک اسید را نشان دادند (نیکوتینیک اسید طولانی اثر با دوز 375 میلی گرم در روز). لازم به ذکر است که این مطالعه تنها مطالعه ای است که از دوزهای پایین نیکوتینیک اسید استفاده نموده است. در مطالعه ای که توسط رسترپو و همکاران (11) صورت پذیرفت، علیرغم اینکه نیکوتینیک

جدول 4. مقایسه میانگین پارامترهای آزمایشگاهی در شروع و اتمام مطالعه در دو گروه نیکوتینیک اسید و دارونما

گروه نیکوتینیک اسید			گروه دارونما			متغیرها
p	هفته 8	شروع مطالعه	p	هفته 8	شروع مطالعه	
0/50	۹/۴۶±0/53	۹/۶±0/54	0/67	۹/۳۴±0/48	۹/۲۹±0/7	کلسیم (میلی گرم بر دسی لیتر)
0/51	۵۳۰/۴±269/5	۴۶۲/۸±434/5	0/95	۴۶۸/۲±367/6	۴۷۱/۵±329/3	هورمون پاراثورمون intact (بیکوگرم بر میلی لیتر)
0/14	۱۷۴/۶±31/6	۱۵۶/۷±8/6	0/28	۱۷۳/۵±51/1	۱۶۴/۰۲±27/7	تعداد پلاکت (1000 بر میلی مترمکعب)
0/49	۱۶۷/۴±43/9	۱۸۰/۴±45/8	0/99	۱۵۰/۹±28/1	۱۵۰/۸±27/3	کلسترول تام (میلی گرم بر دسی لیتر)
0/67	۱۱۲/۵±16/5	۱۱۹±39/9	0/14	۱۱۲/۵±30/7	۱۰۱/۲±30/3	کلسترول LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)
0/018	۴۰/۶±10/1	۳۵/۳±7/2	0/19	۳۰/۴±7/1	۳۲/۵±8/8	کلسترول HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)
0/45	۱۵۴/۸±100/1	۱۸۵/۱±54/9	0/68	۱۴۰/۶±75/02	۱۴۰/۶±56/5	تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)

دو فرم کوتاه اثر 25 و 100 میلی گرمی موجود است، مصرف تعداد زیاد قرص مانع جدی در پذیرش کافی بیماران بود. جهت ارزیابی پذیرش بیمار در مصرف دارو امکان شمارش قرص ها مهیا نبود و لذا محدودیت دیگری که در این مطالعه با آن مواجه بودیم، اتکاء و اعتماد به گفته بیمار بود. از مشکلات دیگر در تفسیر نتایج به دست آمده در این مطالعه، اثر مخدوش کنندگی جدی تغییر محتوای فسفر رژیم غذایی است. در طول مطالعه اگر چه حضور و همکاری تنگاتنگ متخصص تغذیه را داشتیم اما به سبب دوره کوتاه مطالعه و حجم نسبتاً کم نمونه، تاثیر این عامل مداخله کننده به عنوان مانع جدی در تفسیر قطعی نتایج غیر قابل انکار است.

### نتیجه گیری

با توجه به اینکه نیکوتینیک اسید دارویی کم عارضه و ارزان قیمت است، این امید وجود دارد که در آینده در کنار سایر داروهای متصل شونده به فسفات بتواند

در مطالعه حاضر، تغییر معنی داری در سطح کلسترول LDL و کلسیم سرم مشاهده نشد، هر چند نیکوتینیک اسید باعث افزایش قابل توجه کلسترول HDL شد که نتیجه مشابه مطالعات انجام شده قبلی بود (7-11). همچنین علیرغم کاهش سطح سرمی فسفر، تغییر معنی داری در سطح سرمی iPTH دیده نشد، اگر چه مطالعه تاکاهاشی (7) کاهش معنی دار در سطح iPTH نشان داد اما نتیجه مطالعه ما از این نظر مشابه مطالعات انجام شده توسط مولر (8) و چنگ (9) بود.

در مطالعه ما تغییر معنی دار در تعداد پلاکت ها وجود نداشت که این نتیجه مشابه اکثر مطالعات قبلی بود (7-11). بر خلاف مطالعه حاضر که از داروی کوتاه اثر نیکوتینیک اسید استفاده شده است، در تمام مطالعات قبلی بر روی نیکوتینیک اسید، داروی به کار برده شده فرم

طولانی اثر بوده است (8، 10 و 11). از طرفی با توجه به اینکه در حال حاضر در بازار دارویی کشور، دارو تنها در

- Nephrology Dialysis Transplantation. 1999; 14(5): 1195-201.
5. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. Arch Biochem Biophys. 1955; 54(2): 558-9.
6. Morrow JD, Parsons WG, 3rd, Roberts LJ, 2nd. Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 in vivo in humans following the administration of nicotinic acid. Prostaglandins. 1989; 38(2): 263-74.
7. Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, Fukuwatari T, Shibata K, Shimada N, et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. Kidney Int. 2004; 65(3): 1099-104.
8. Müller D, Mehling H, Otto B, Bergmann-Lips R, Luft F, Jordan J, et al. Niacin lowers serum phosphate and increases HDL cholesterol in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2(6): 1249-54.
9. Cheng SC, Young DO, Huang Y, Delmez JA, Coyne DW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(4): 1131-8.
10. Sampathkumar K, Selvam M, Sooraj YS, Gowthaman S, Ajeshkumar RN. Extended release nicotinic acid - a novel oral agent for phosphate control. Int Urol Nephrol. 2006; 38(1): 171-4.
11. Restrepo Valencia CA, Cruz J. Safety and effectiveness of nicotinic acid in the management of patients with chronic renal disease and hyperlipidemia associated to hyperphosphatemia. Nefrologia. 2008; 28(1): 61-6.

برای کنترل فسفر خون مورد استفاده قرار گیرد، هر چند برای تعیین مناسب ترین دوز دارو نیاز به مطالعات وسیع تر می باشد. از دیگر مزایای نیکوتینیک اسید، افزایش سطح سرمی کلسترول HDL است که انتظار می رود این امر موجب کاهش خطر حوادث قلبی عروقی گردد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مدیریت محترم تحقیقات و پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک بابت تاملت اعتبار طرح " تعیین اثر نیکوتینیک اسید بر روی فسفر خون در بیماران همودیالیزی در مرکز ولیعصر (عج) " با شماره ثبت 67-6-88 توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه، تشکر و قدردانی می نمایم. در ضمن از زحمات مدیریت محترم و کارکنان زحمت کش بخش دیالیز و آزمایشگاه بیمارستان ولی عصر اراک و بالاحص بیماران صبور همودیالیزی کمال تشکر را داریم.

### منابع

1. Eto N, Miyata Y, Ohno H, Yamashita T. Nicotinamide prevents the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation. 2005; 20(7): 1378-84.
2. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(2): 520-8.
3. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2004; 44(5 Suppl 2): 34-8.
4. Katai K, Tanaka H, Tatsumi S, Fukunaga Y, Genjida K, Morita K, et al. Nicotinamide inhibits sodium-dependent phosphate cotransport activity in rat small intestine.