

مقایسه کنترل شده، تصادفی، دوسویه کور دارونمای جینگو بیلوبا (یک نوع گیاه دارویی) و استازولامید برای جلوگیری از بیماری کوه زدگی در میان مسافران (مسافرت کنندگان آهسته در کوه یا با گاری) در هیمالیا: پیشگیری از آزمایش بیماری ارتفاع بالا (PHAIT)

چکیده

هدف: ارزیابی اثربخشی جینگو بیلوبا، استازولامید و ترکیب آنها به عنوان طب پیشگیری در برابر بیماری کوه زدگی. طراحی آزمایش آینده نگرانه، دوسویه کور، تصادفی و کنترل شده دارونما.

محیط: معبر اردوگاه پایه کوه اورست در نپال هیمالیا در ارتفاع 4280 متر یا 4358 متر و نقطه پایانی مطالعه در 4928 متر در طی اکتبر و نوامبر سال 2002

شرکت کنندگان 614 گاری سوار سالم غربی (487 نفر آزمایش را تکمیل کردند) اختصاص یافته برای دریافت جینگو، استازولامید، ترکیب استازولامید و جینگو یا دارونما، ابتدائاً با در نظر گرفتن حداقل سه یا چهار دوز قبل از ادامه صعود.

معیارهای نتیجه اصلی میزان بروز اندازه گیری شده توسط ≥ 3 امتیاز بیماری کوه زدگی لیک لوئیس با سردرد و یکی دیگر از علائم. معیارهای نتیجه ثانویه شامل میزان اکسیژن خون، شدت سندرم (امتیازات لیک لوئیس ≤ 5)، بروز سردرد و شدت سردرد بودند.

نتایج برای هر نتیجه، جینگو، تفاوت معنی داری با دارونما نداشت. با این حال، شرکت کنندگان در گروه استازولامید، سطوح قابل توجهی از حفاظت را نشان دادند. شیوع بیماری کوه زدگی، 34٪ برای دارونما، 12٪ برای استازولامید (نسبت شانس 3.76، بازه اطمینان 1.91٪ تا 7.39، تعداد مورد نیاز برای درمان 4)، 35٪ برای

جینگو (0.95، 0.56 تا 1.62) و 14٪ برای ترکیب جینگو و استازولامید (3.04، 1.62 تا 5.69) بود. نسبت بیماران دارای افزایش شدت بیماری کوه زدگی، 18٪ برای دارونما، 3٪ برای استازولامید (6.46، 2.15 تا 19.40، تعداد مورد نیاز برای درمان 7)، 18٪ برای جینگو (1، 0.52 تا 1.90) و 7٪ برای ترکیب جینگو و استازولامید (2.95، 1.30 تا 6.70) بود.

نتیجه گیری ها در مقایسه با دارونما، جینگو در جلوگیری از بیماری کوه زدگی موثر نیست. استازولامید 250 میلی گرم دوبار در روز، حفاظت قوی در برابر علائم بیماری کوه زدگی را فراهم نمود.

مقدمه

بیماری کوه زدگی، یک سندروم است که در ارتفاع بیش از 2000 متری به خاطر سازگاری فیزیولوژیک نادرست، پس از هایپوباریک هیپوکسیا (بیماری ارتفاع بالا) اتفاق می افتد. مشخصات این وضعیت که به سرعت قابل بازگشت می باشد، سردرد، سرگیجه، خستگی، حالت تهوع و بی خوابی است. در صورت عدم درمان، این وضعیت ممکن است به ورم مغزی در ارتفاع بالا یا ورم ریوی منجر شود که تهدیدکننده جان فرد می باشد.

گرچه جنبه های قابل تغییر در سفرهای ارتفاع بالا مانند سرعت صعود و اعمال فشار، واسطه های اصلی ایجادکننده خطر هستند، پیشگیری دارویی با استازولامید نیز با وجود عوارض جانبی رایج مانند احساس خارش یا سوزش روی پوست، نارسایی چشایی و ادرار زیاد که می تواند تطابق افراد با محیط را بکاهد، موثر است. بیماری کوه زدگی، یک تشخیص رایج در ارتفاع بالا است و عوامل دارویی موثر، به آسانی در دسترس و عوامل پیشگیری کننده ایمن مورد نیاز هستند.

جینگو بیلوبا یک مکمل گیاهی شناخته شده است که به عنوان یک عامل پیشگیری کننده جدید برای پیشگیری از بیماری کوه زدگی پدید آمده است. 3-8 شواهد غیرمستقیم نشان می دهد که این عامل می تواند از آسیب هیپوکسی (کمبود اکسیژن در بافت های بدن) جزئی که ناشی از فعالیت آنتی اکسیدانی آن است، جلوگیری نماید و در آزمایشات بالینی، مشخصات عوارض جانبی آن مشابه دارونما بود. 10 گروه ما نشان داده است که جینگوی

پیشگیری کننده ممکن است منجر به خفیف شدن بیماری کوه زدگی و عوارض جانبی شناخته شده شود و این نشان می دهد که جینگو می تواند یک جایگزین مناسب برای استازولامید باشد. با این حال، نتایج چندین آزمایش تصادفی کنترل شده با جینگو، نتایجی ترکیبی بوده است.

تاکنون هیچ آزمایش مقیاس بزرگ، تصادفی، کنترل شده برای مقایسه جینگو با استازولامید در مورد پیشگیری از بیماری کوه زدگی یا آزمایش دو ترکیب برای ایمنی و اثربخشی افزودنی وجود نداشته است. ما این اثر را با جینگو، استازولامید یا ترکیب جینگو و استازولامید با دارونما در مورد بروز و شدت بیماری کوه زدگی و سردرد در افرادی که در ارتفاعات بالا سفر می کنند (با گاری)، مقایسه نمودیم.

روش ها

مطالعه ما به عنوان یک آزمایش آینده نگرانه، تصادفی، دوسویه کور، کنترل شده با دارونما انجام شد. ثبت نام بین 6 اکتبر و 24 نوامبر 2002 در امتداد معبر کوه اورست در نپال هیمالیا صورت گرفت.

معیار نتیجه اولیه از پیش تعیین شده، بروز و شدت بیماری کوه زدگی در نقطه انتهایی مطالعه بود که توسط سیستم امتیاز دهی لیک لوئیس مورد ارزیابی قرار گرفت که یک استاندارد اعتباردهی شده برای ارزیابی بیماری کوه زدگی در این زمینه بود. 11-13. تعیین میزان بیماری کوه زدگی با استفاده از پرسشنامه لیک لوئیس در یک محیط با ارتفاع بالا به عنوان یک نمره سه یا بیشتر با سردرد و حداقل یکی از علائم تهوع یا استفراغ، خستگی، سرگیجه و یا مشکل خواب صورت می گیرد. نقاط انتهایی از پیش تعیین شده ثانویه شامل بروز و شدت سردرد و اکسی متری (اندازه گیری میزان اکسیژن) پالس نقطه نهایی (USA, Minneapolis, Nonin Medical Products) بود. داده های شخصی، مشخصات صعود، انطباق و عوارض جانبی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

آزمایش ما دوسویه کور بود و کد تصادفی سازی توسط رایانه با استفاده از Deurali-Janta Pharmaceuticals (کاتماندو، نپال) ساخته شد و توسط یک پزشک مستقل حفظ شد. عصاره استانداردسازی شده جینگو GK 501 توسط (Lugano) Pharmaton (سوئیس) اکیداً مطابق با استانداردهای کمیسیون اروپایی

آلمان، با حداقل 24٪ گلیکوزیدهای جینگو فلاون و 6٪ ترپن ها ساخته شد. استازولامید توسط Wyeth ساخته شد (مدیسون، ایالات متحده آمریکا). نمونه هایی از دسته تصادفی داروهای مطالعه، به وسیله Boehringer-Ingelheim (آلمان) از نظر خلوص و فعالیت آنها مورد تایید قرار گرفتند.

تصادفی سازی و پیگیری

پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه امضا شده، مسافران پرسشنامه ها را تکمیل کردند. معیارهای ورود به مطالعه، مردان و زنان سالم غیرنپالی در سن 18-65 سال مسافر مستقیم بین روستاهای ابتدای مطالعه Pheriche یا Dingboche (به ترتیب 4280 متر و 4358 متر) و نقطه پایانی در Lobuje (4928 متر) مشخص نمودند. در صورتی که شرکت کنندگان بالقوه مبتلا به بیماری کوه زدگی بودند، دارای علائم و نشانه های عفونت شدید حاد داشتند، در ارتفاع بیش از 4500 متری خوابیده بودند، جینگو یا استازولامید را در طی دو هفته قبل از ثبت نام مصرف کرده بودند، یا هرگونه بیماری قلبی، رحمی و سایر بیماری های مزمن داشتند که آنها را در معرض خطر بالقوه بالای بیماری قرار می داد، از مطالعه حذف می شدند.

مسافران تازه وارد به ارتفاع پایه به طور روزانه غربال شدند و به صورت سریالی با شماره تصادفی ثبت نام کردند. آنها پرسشنامه لیک لوتیس را تکمیل کردند، قرائت های اکسی متری پالس از آنها گرفته شد و داده هایی در خصوص مشخصات شخصی و سرعت صعود ارائه دادند. اطلاعاتی در مورد روش های کاهش ریسک بیماری کوه زدگی به آنها داده شد. شرکت کنندگان به صورت دوسویه کور تقسیم شدند تا دو بار در روز، جینگو 120 میلی گرم، استازولامید 250 میلی گرم، ترکیب جینگو 120 میلی گرم و استازولامید 250 میلی گرم یا دارونما دریافت نمایند. قبل از اقدام به سفر خود بدون هیچ گونه تأثیری از مدیران مطالعه، شرکت کنندگان حداقل سه یا چهار دوز داروهای مطالعه را در ارتفاع پایه مصرف نمودند. در هنگام صعود آنها از ارتفاع ابتدای مطالعه، برخی از شرکت کنندگان در طول شب در یک اقامتگاه در ارتفاع 4595 متری توقف نمودند، اما همه انتظار داشتند که به ارتفاع نقطه پایانی برای جمع آوری

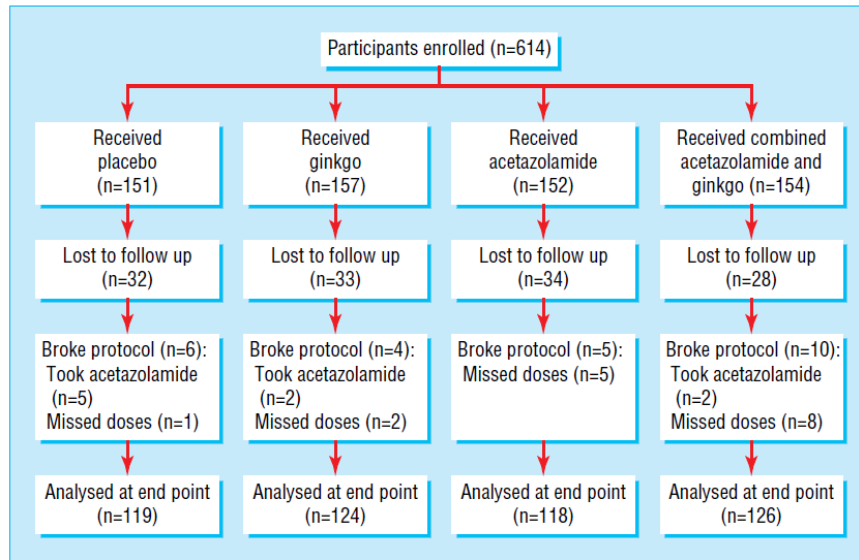
داده ها (پرسشنامه ی لیک لوئیس، اکسی متری پالس، سرعت صعود و عوارض جانبی) برسد. نمرات لیک لوئیس صبح روز بعد از ورود گرفته شد که پس از آن، مطالعه کامل شد.

محاسبه قدرت و تجزیه و تحلیل آماری

برآوردهای اولیه پیشنهاد کردند که ما نمونه ای با حداقل تعداد 70 نفر در هر گروه برای تعیین یک اختلاف آماری معنی دار (80٪ قدرت) بین گروه های درمان و دارونما بر اساس نرخ منتشرشده بیماری کوه زدگی 57٪ در نقطه انتهایی نیاز داریم. ما از نسبت های شانس و فواصل اطمینان مرتبط (آزمایش جانبی یا دقیق فیشر)، برای برآورد اثرات متغیرهای دسته ای (بازه های اطمینان به استثنای موردی که اثرات قابل توجهی را نشان می دهد) استفاده نمودیم. میانگین های نتایج مداوم با استفاده از آزمون های t مقایسه شدند و ما مقادیر P کمتر از 0/05 را به عنوان مقادیر معنادار در نظر گرفتیم.

نتایج

به طور کلی، 614 مسافر ثبت نام کردند و 487 نفر، مطالعه را تکمیل کردند (شکل). شرکت کنندگان در هر چهار گروه، از جمله افرادی که پیگیری را از دست دادند، در ابتدای مطالعه مشابه بودند (جدول 1). 127 شرکت کننده (20/7٪) که پیگیری را از دست دادند، مشخصات فردی شبیه به همه شرکت کنندگان داشتند (داده ها نشان داده نمی شود).



شرکت کنندگان ثبت نام شده (n=614)			
دارونما دریافت شده (n=151)	جینگو دریافت شده (n=157)	استازولامید دریافت شده (n=152)	ترکیب جینگو و استازولامید دریافت شده (n=154)
از دست دادن پیگیری (n=32)	از دست دادن پیگیری (n=33)	از دست دادن پیگیری (n=34)	از دست دادن پیگیری (n=28)
پروتکل شکسته (n=6): استازولامید مصرف شده (n=5) دوزهای از دست رفته (n=1)	پروتکل شکسته (n=4): استازولامید مصرف شده (n=2) دوزهای از دست رفته (n=2)	پروتکل شکسته (n=5): دوزهای از دست رفته (n=5)	پروتکل شکسته (n=10): استازولامید مصرف شده (n=2)
تحلیل شده در نقطه نهایی (n=119)	تحلیل شده در نقطه نهایی (n=124)	تحلیل شده در نقطه نهایی (n=118)	تحلیل شده در نقطه نهایی (n=126)

جریان شرکت کنندگان در آزمایش

جدول 2, پروفایل نتیجه اصلی برای 487 شرکت کننده که مطالعه را تکمیل نمود, را خلاصه نموده است. داده ها به عنوان یک هدف برای تجزیه و تحلیل ارائه می شوند؛ زمانی که جدول بدون داده ها از شرکت کنندگان غیرسازگار

(داده ها نشان داده نمی شود) تولید شد، تغییرات معناداری وجود نداشت. تجزیه و تحلیل برای نقطه پایانی اولیه نشان داد که در مقایسه با دارونما، جینگو میزان بروز بیماری کوه زدگی را کاهش نداد؛ جینگو همچنین موفق به نشان دادن سود در تجزیه و تحلیل ثانویه نشد. افزایش کم در بروز و شدت بیماری های کوه زدگی یا سردرد در گروه جینگو در مقایسه با دارونما معنی دار نبود. هیچ عارضه جانبی معناداری در هیچ گروه (واکنش های آلرژیک تهاجمی یا ورم مغزی در ارتفاع یا ورم ریه) نیافتیم.

استازولامید به عنوان یک مداخله کنترل با کاهش قابل توجهی در بیماری کوه زدگی و بروز و شدت سردرد و همچنین بهبود میزان اشباع زدایی اکسیژن خون در حین صعود در مقایسه با دارونما همراه بود. در گروه استازولامید، تعداد مورد نیاز برای درمان، 4 تا برای جلوگیری از بیماری کوه زدگی یک نمونه، 7 تا برای جلوگیری از بیماری کوه زدگی شدید، 3 تا برای جلوگیری از یک مورد سردرد، و 8 تا برای جلوگیری از سردردهای شدید بیشتر بود. در مقایسه با استازولامید، داروی ترکیبی موجب افزایش حاشیه ای قابل توجه در میزان بروز سردرد شد (نسبت احتمال 1.82، 95٪ بازه اطمینان از 1.0 تا 3.3، تعداد مورد نیاز برای آسیب، 9 بود) اما به طور معنی داری بر سایر شاخص های جایگزین (بروز بیماری کوه زدگی 1.24، 0.6 تا 2.6؛ شدت بیماری کوه زدگی 2.19، 0.7 تا 7.3؛ شدت سردرد 1.90، 0.3 تا 10.6) تاثیر نگذاشت.

گروه ها برای نابرابری در چندین معیار مقایسه شدند اما در نهایت هیچ تعصب یا نابرابری در مقایسه با عوارض جانبی معمول استازولامید (جدول 3) یافت نشد.

بحث و بررسی

جینگو در کاهش بروز یا شدت بیماری کوه زدگی در مقایسه با دارونما موثر نبود و موفق نشد تا یک منفعت محافظتی برای هر معیار نتیجه نشان دهد. علاوه بر این افزودن جینگو به استازولامید موجب کاهش حاشیه ای قابل توجهی در اثربخشی استازولامید در برابر سردرد شد (شایع ترین نشانه در ارتفاع)؛ با توجه به مکانیزم های مختلف پیشنهاد شده برای دو ماده، این غیرمنتظره بود. تحقیقات نشان داده است که جینگو دارای برخی از خواص بازکننده عروق شده است. این ممکن است به لحاظ تئوری جریان خون مغزی را افزایش دهد که به نوبه خود می تواند علائم

بیماری کوه زدگی مانند سردرد را بدتر کند. صرفنظر از مکانیزم، پزشکان باید از پیشنهاد جینگو به عنوان پیشگیری کننده برای بیماری کوه زدگی به تنهایی یا همراه با استازولامید اجتناب کنند.

جدول 1 مشخصات مقدماتی 487 تا از 614 شرکت کننده که مطالعه اثرات عوامل پیشگیری کننده در برابر بیماری کوه زدگی را تکمیل نمودند

متغیرها	شرکت کنندگان تمام (n=487)	دارونما (n=119)	استاز گروه (n=118)	جینگو گروه (n=124)	جینگو (n=126)
تعداد مرد (%)	337 (69)	88 (74)	79 (67)	83 (67)	88 (70)
سن میانگین (انحراف معیار) (سال ها)	36.6 (10.9)	36.4 (10.8)	36.4 (11.0)	36.7 (10.5)	36.7 (11.4)
تعداد (%) اگر مسافران از 2800 متر* شروع کنند	395 (81)	91 (76)	101 (86)	104 (84)	99 (79)
تعداد میانگین (انحراف معیار) شب ها تا صعود از 2800 متری	4.7 (1.3)	4.6 (1.2)	4.7 (1.1)	4.5 (1.9)	4.9 (1.5)
تعداد (%) ثبت نام شده در 4358	259 (53)	67 (56)	58 (49)	68 (55)	66 (52)

متر					
تعداد (%) با امتیاز لیک لوئیس مقدماتی 1	27 (5)	6 (5)	7 (6)	6 (5)	8 (6)
میانگین (انحراف معیار) اشباع اکسیژن مقدماتی	85.4 (4.3)	85.9 (4.3)	85.3 (4.4)	84.8 (4.8)	85.5 (3.7)
تعداد (%) که پیگیری را از دست دادند	127 (26)	32 (27)	34 (29)	33 (27)	28 (22)

* فرودگاه لوکلا در ارتفاع 2800 متر حدود قرار دارد و مسافران شروع کننده از جیری (2000 متر) از طریق لوکلا عبور می کنند.

† ثبت نام در روستاهای Dingboche (4358 متر) و Pheriche (4280 متر) رخ داده است.

‡ اکثر شرکت کنندگان در ابتدای مطالعه، صفر گرفتند.

§ از 614 شرکت کننده اصلی.

این اولین مطالعه است که در آن پیشگیری کننده جینگو در هنگامی داده شد که شرکت کنندگان در یک ارتفاع پایه بالا ثبت نام کردند (در مقایسه با شروع دارو در سطح دریا قبل از صعود). این می تواند توضیح دهد که چرا نتایج ما در مقایسه با مطالعات پیشین، منفی بود. سایر دلایل شامل کیفیت و خلوص آماده سازی جینگو، میزان استفاده از جینگو، تعداد روزهایی است که جینگو قبل از کنترل در حال افزایش است، و تاثیرات محیطی یا رفتاری بر اثربخشی جینگو می باشند.

مطالعه ما در میان بزرگترین آزمایش های تصادفی استازولامید برای پیشگیری از بیماری کوه زدگی است و رژیم 250 میلی گرم دو بار در روز، یک اثر بالینی قوی و قابل پیش بینی دقیقا همگام با مطالعات قبلی را نشان داد.

جدول 2 مشخصات نتیجه اصلی (هدف درمان) در گروه های درمان شده با عوامل پیشگیری کننده برای بیماری کوه زدگی. مقادیر، اعداد (درصدها) هستند مگر اینکه در غیر اینصورت بیان شده باشد.

Variables	All participants (n=487)	Placebo group (n=119)	Acetazolamide group (n=118)	Odds ratio (95% CI)*	Ginkgo group (n=124)	Odds ratio (95% CI)*	Combined acetazolamide and ginkgo group (n=126)	Odds ratio (95% CI)*
Incidence of acute mountain sickness†	115 (24)	40 (34)	14 (12)	3.76 (1.91 to 7.39)	43 (35)	0.95 (0.56 to 1.62)	18 (14)	3.04 (1.62 to 5.69)
Severe acute mountain sickness‡	58 (12)	22 (18)	4 (3)	6.46 (2.15 to 19.40)	23 (18)	1.00 (0.52 to 1.90)	9 (7)	2.95 (1.30 to 6.70)
Headache incidence	197 (40)	63 (53)	23 (19)	4.77 (2.70 to 8.44)	72 (58)	0.75 (0.47 to 1.22)	39 (31)	2.62 (1.58 to 4.35)
Severe headache§	46 (9)	16 (13)	2 (2)	9.01 (2.02 to 40.13)	24 (19)	0.65 (0.32 to 1.29)	4 (3)	4.74 (1.54 to 14.62)
Mean endpoint oxygen saturation (%)¶	82.3	82.1	83.7	P=0.01	79.5	P<0.01	83.9	P<0.01
Decrease in oxygen saturation from baseline¶	3.0	3.8	1.7	P<0.01	5.2	P=0.04	1.5	P<0.01
Non-compliant**	25 (5)	6 (5)	5 (4)	0.75 (0.75 to 2.10)	4 (3)	1.49 (0.46 to 4.76)	10 (8)	0.59 (0.22 to 1.56)

* در مقایسه با بروز در گروه دارونما.

‡ امتیاز ≥ 3 لیک لوئیس با سردرد و حداقل یکی دیگر از علائم.

‡ نمره لیک لوئیس ≤ 5 .

§ تعیین شده توسط قطع بین نمرات 1 و 2 در نظرسنجی لیک لوئیس (مقیاس صعودی 0-3 برای شدت).

¶ مقادیر میانگین گزارش شده، با مقادیر P در t آزمون مقایسه کننده اختلاف ها در میانگین گروه درمان با میانگین در گروه دارونما.

** استازولامید مصرف شده خارج از پروتکل مطالعه یا ≤ 3 دوزهای مطالعه متوالی از دست رفته.

جدول 3 سرعت صعود، انطباق و عوارض جانبی گروه های دریافت کننده عوامل پیشگیری کننده برای بیماری کوه زدگی. مقادیر، اعداد (درصدها) هستند مگر اینکه در غیر اینصورت بیان شده باشد.

Variables	All participants (n=487)	Placebo group (n=119)	Acetazolamide group	Odds ratio (95% CI)*	Ginkgo group (n=124)	Odds ratio (95% CI)*	Combined acetazolamide and ginkgo group (n=126)	Odds ratio (95% CI)*
Acclimatisation nights:								
Baseline†	348 (71)	85 (71)	81 (69)	1.14 (0.65 to 1.99)	93 (75.0)	0.83 (0.47 to 1.47)	89 (71)	1.04 (0.60 to 1.81)
Midpoint (4595 m)	95 (19)	24 (20)	26 (22)	0.89 (0.48 to 1.67)	14 (11.3)	1.98 (0.97 to 4.05)	31 (25)	0.77 (0.42 to 1.42)
Doses missed	33 (7)	7 (6)	9 (8)	1.16 (0.34 to 3.90)	5 (4.0)	1.59 (0.44 to 5.80)	12 (9)	0.76 (0.26 to 2.27)
Paraesthesias	200 (41)	12 (10)	85 (72)	0.04 (0.02 to 0.09)	10 (8.1)	1.28 (0.53 to 3.08)	93 (74)	0.04 (0.02 to 0.08)
Blurred vision	7 (1)	3 (2)	0 (0)	NA	2 (1.6)	0.64 (0.18 to 19.16)	2 (2)	0.62 (0.18 to 19.48)
Rash	7 (1)	1 (1)	0 (0)	NA	0 (0.0)	NA	6 (5)	0.17 (0.01 to 1.44)
Frequency	21 (4)	2 (2)	10 (8)	0.18 (0.04 to 0.86)	2 (1.6)	1.04 (0.14 to 7.52)	7 (6)	0.29 (0.06 to 1.43)
Dysgeusia	33 (7)	3 (2)	13 (11)	0.21 (0.06 to 0.75)	6 (4.8)	0.51 (0.12 to 2.08)	11 (9)	0.27 (0.07 to 0.99)

*Compared with incidence in placebo group.

†Two nights.

* در مقایسه با بروز در گروه دارونما

+ دو شب

این نتایج، اعتبار استازولامید-درمانی را به عنوان استاندارد مراقبت برای پیشگیری دارویی از بیماری کوه زدگی که می تواند به عنوان یک راهبرد اضافی برای اجتناب از بیماری ارتفاع مورد استفاده قرار گیرد، مورد تایید قرار می دهد. اثربخشی بالینی اساسی رژیم استازولامید 250 میلی گرم دو بار در روز در این آزمایش نیز از نتایج پیشین گروه از یک آزمایش تصادفی طراحی مشابه که استازولامید 125 میلی گرم دو بار در روز را استفاده نمود مهم است و همچنین حفاظت قابل توجهی در برابر بیماری کوه زدگی را نشان داد. داده های ترکیبی از این مطالعات آینده نگرانه به وضوح با نتایج یک فراتحلیل که قبلاً منتشر شده است، متضاد هستند که نشان می دهد که حداقل 750 میلی گرم استازولامید روزانه برای پیشگیری مناسب از بیماری کوه زدگی مورد نیاز است.

محدودیت های مطالعه

مطالعه ما چندین محدودیت داشت. اولاً، ابتدای مطالعه در ارتفاع بالا (4280 متر یا 4358 متر) بود؛ بسیاری از شرکت کنندگان بیماری کوه زدگی را در زیر این ارتفاع داشته اند و از این رو مقایسه نتایج ما با مطالعات دیگر که دارای ارتفاع مقدماتی کم بودند دشوار است. اگر چه ممکن است استدلال شود که شرکت کنندگانی که به این ارتفاع می رسند نسبتاً نسبت به بیماری کوه زدگی مقاوم هستند. با استفاده از استازولامید، این افراد از بیماری کوه زدگی محافظت شدند، به گونه ای که نتایج با مطالعات قبلی سازگار بود و این نشان می دهد که شرایط آزمایش مناسب بوده اند. ثانیاً، درست بیش از یک پنجم شرکت کنندگان، پیگیری را از دست دادند و نتیجه در میان این افراد ممکن است بر معناداری یافته های ما تأثیر بگذارد. با این حال، شرکت کنندگان در همه گروه ها با احتمال برابر از مطالعه خارج شدند، و (و مطابق با مطالعات قبلی) درجه معقولی از بی میلی (و سازگار با مطالعات قبلی) به دلیل محیط وحشی و انگیزه پایین برای پیگیری در نقطه انتهایی مطالعه انتظار می رود. 16 17 ثالثاً، شرکت کنندگان در دو روستای واقع در مجاورت نزدیک، با حدود 78 متر تفاوت در ارتفاع به کار گرفته شدند که ممکن است بر درجه مواجهه با کمبود اکسیژن در بافت های بدن به طور متفاوت تأثیر بگذارد. با این وجود، طبق قضاوت به واسطه فقدان

هر گونه تفاوت آماری معنی دار در گروه ها برای مشخصات شخصی یا معیارهای نتایج (داده ها نشان داده نمی شود)، ما این مورد را مهم در نظر نگرفتیم. در نهایت، اگرچه ما یک جمعیت متنوع از نظر شرایط معمول سفر را مورد مطالعه قرار دادیم، این نتایج قابل تعمیم به سایر محیط های سفر دارای ارتفاع بالا نمی باشد که در آنها، سرعت های صعود و ارتفاع ابتدای مطالعه یا ارتفاع نهایی ممکن است متفاوت باشند.

- 1 Hackett PH, Roach RC. High altitude illness. *N Engl J Med* 2001;345:107-14.
- 2 Basnyat B. Altitude sickness. In: Rakel RE, Bope ET, eds. *Conn's current therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 2001:1166-9.
- 3 Roncin JP, Schwartz F, D'Arbigny P. Egb 761 in control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure. *Aviat Space Environ Med* 1996;67:445-52.
- 4 Gertsch JH, Seto TB, Mor J, Onopa J. Ginkgo biloba for the prevention of severe acute mountain sickness starting one day before rapid ascent. *High Alt Med Biol* 2002;2:110.
- 5 Leadbetter GW, Maakestad K, Olson S, Hackett PH. Ginkgo biloba reduces incidence and severity of acute mountain sickness. Abstracts from the 12th international hypoxia symposium, Jasper, Alberta, Canada, March 10-14, 2001. *High Alt Med Biol* 2001;2:110.
- 6 Chow TK, Browne VA, Heilesen HL, Wallace DR, Anholm JD. Comparison of Ginkgo biloba versus acetazolamide in the prevention of acute mountain sickness. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:S246.
- 7 Leadbetter GW, Hackett PH, Maakestad K, Tissot-Van Patot M, Olson S, Keyes L, et al. Comparison of Ginkgo biloba, acetazolamide, and placebo for prevention of acute mountain sickness. Abstracts from the 13th international hypoxia symposium, Banff, Alberta, Canada, February 19-22, 2003. *High Alt Med Biol* 2003;3:455.
- 8 Moraga F, Flores A, Zapata J, Ramos P, Madariaga M, Serra J. Ginkgo biloba decreases acute mountain sickness (AMS) at 3700 m. Abstracts from the 13th international hypoxia symposium, Banff, Alberta, Canada, February 19-22, 2003. *High Alt Med Biol* 2003;3:453.
- 9 Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF, for the North American EGB Study Group. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997;278:1327-32.
- 10 Bailey DM, Davies B. Acute mountain sickness: prophylactic benefits of antioxidant vitamin supplementation at high altitudes. *High Alt Med Biol* 2001;2:21-9.
- 11 Roach RC, Bartsch P, Hackett PH, Oelz O. The Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. In: Sutton JR, Coates G, Houston CS, eds. *Hypoxia and molecular medicine: proceedings of the 8th international hypoxia symposium*, 9-13 Feb, 1993; Lake Louise, Alberta, Canada. Burlington, VT: Queen City Printers, 1993:272-4.
- 12 Bartsch P, Muller A, Hofstettler D, Maggiorini M, Vock P, Oelz O. AMS and HAPE scoring in the Alps. In: Sutton JR, Houston CS, Coates G, eds. *Hypoxia and molecular medicine: proceedings of the 8th international hypoxia symposium*, Lake Louise, Canada. Burlington, VT: Queen City printers, 1993:265-71.
- 13 Maggiorini M, Muller A, Hofstetter D, Bartsch P, Oelz O. Assessment of acute mountain sickness by different score protocols in the Swiss Alps. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:1186-92.