

مقایسه اثر جمفیروزیل و لوپید بر روی سطح سرمی تری گلیسیرید و کلسترول در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی

دکتر حسین خلیلی^{*}، دکتر خیرا... غلامی^۱، دکتر سیمین دشتی خویدکی^۱ و دکتر کسانا رضانی^۲

خلاصه

مقدمه: هیپرلیپیدمی یکی از مهم ترین و شایع ترین عوامل خطر بیماری های قلبی- عروقی به ویژه آترواسکلروزیس و به دنبال آن بیماری های مزمن قلبی می باشد. برخلاف سن و جنس، هیپرلیپیدمی از عوامل مستعد کننده ای می باشد که با تغییر شیوه زندگی و عادات غذایی و مداخلات درمانی دارویی قابل کنترل می باشد. اگر چه سطح سرمی کلسترول همیشه در هیپرلیپیدمی مورد توجه قرار می گیرد، ولی هیپرتری گلیسیریدمی نیز علاوه بر ایجاد عوارضی همانند پانکراتیت به عنوان یکی از عوامل خطر بیماری های قلبی - عروقی مشخص شده است. فیبرات ها بعد از مداخلات غیر دارویی، پرمصرف ترین دسته دارویی جهت درمان تری گلیسیرید بالا می باشند. هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر جمفیروزیل با مشابه خارجی آن، یعنی لوپید (Lopid) بر روی سطح سرمی تری گلیسیرید و کلسترول تام می باشد.

روش: مطالعه از نوع Cross-over بود که بر روی ۵۳ بیمار مبتلا به هیپرتری گلیسیریدمی ($TG > 200 \text{ mg/dl}$) انجام شد. بیماران به طور تصادفی ابتدا به مدت یک ماه تحت درمان با یکی از داروهای جمفیروزیل یا Lopid با دوز 300 mg BD دو بار در روز (قبل از صبحانه و شام) قرار گرفتند. بعد از اندازه گیری مجدد سطح سرمی تری گلیسیرید و کلسترول تام داروی بیماران جابه جا شد و درمان برای یک ماه دیگر ادامه یافت. در انتهای درمان نیز سطح سرمی تری گلیسیرید و کلسترول اندازه گیری شد. در طول انجام مطالعه بیماران از نظر بروز عوارض جانبی مورد بررسی قرار می گرفتند. داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS 11 و آزمون های repeated measure مورد تحلیل قرار گرفت. یافته ها: متوسط سطح سرمی تری گلیسیرید و کلسترول پایه بیماران به ترتیب $342/30 \pm 73/67 \text{ mg/dl}$ و $206/25 \pm 39/79 \text{ mg/dl}$ بود. کاهش سطح سرمی تری گلیسیرید به دنبال درمان با جمفیروزیل و لوپید معنی دار بوده ($P < 0/001$) ولی تفاوت معنی داری در اثر این دو دارو بر روی سطح سرمی کلسترول مشاهده نشد ($P > 0/05$). در مقایسه بین دو دارو در مورد کاهش سطح سرمی تری گلیسیرید و کلسترول تفاوت معنی دار نبوده است ($P > 0/05$). نتیجه گیری: با توجه به اثربخشی یکسان می توان از داروی جمفیروزیل به جای مشابه خارجی آن در بیماران استفاده نمود.

واژه های کلیدی: جمفیروزیل، لوپید، هیپرلیپیدمی

۱- استادیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲- دانشیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران ۳- داروساز، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسؤول: گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران • آدرس پست الکترونیک: khalilih@tums.ac.ir

مقدمه

هیپرلیپیدمی افزایش غلظت لیپیدهای پلاسما به علت اختلال در سنتز و متابولیسم لیپوپروتئین‌ها می‌باشد. تظاهرات بالینی هیپرلیپیدمی شامل پانکراتیت، اگزانتوما، تظاهرات چشمی و از همه مهم‌تر آترواسکلروز می‌باشد. آترواسکلروز یک بیماری مزمن عروقی می‌باشد و یک اصطلاح عمومی برای ضخیم شدن دیواره شریانی است. بیماری‌های مزمن قلبی (Chronic Heart Diseases: CHD)، سکته مغزی و قلبی و بیماری‌های عروق محیطی عوارض ناشی از آترواسکلروز می‌باشند (۶).

عوامل خطر مؤثر بر بروز آترواسکلروزیس علاوه بر هیپرلیپیدمی، سن، جنس، سابقه خانوادگی، رژیم غذایی، استعمال دخانیات، مصرف الکل، فشار خون و دیابت است. در کنار هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسیریدمی ($TG > 200 \text{ mg/dl}$) نیز به عنوان یک عامل خطر CHD شناخته می‌شود. به دنبال مداخلات غیردارویی، فیرات‌ها پرمصرف‌ترین دسته دارویی جهت کنترل تری‌گلیسیرید بالا می‌باشند (۴).

مطالعات زیادی برای بررسی قدرت اثر این داروها و کاهش خطر CHD انجام شده است. تفاوت معنی‌داری در اثربخشی فرآورده‌های ژنریک و تجاری که در مطالعات بیواکی‌والانسی قابل مقایسه بوده‌اند نباید وجود داشته باشد و تفاوت‌های جزئی در اثربخشی می‌تواند در ارتباط با تفاوت‌های فارماکوکینتیک فرمولاسیون و یا تغییر در اکسپان‌ها باشد. از آنجایی که کیفیت فرآورده‌های دارویی تولید داخل در مقایسه با انواع خارجی مورد سؤال افراد حرف پزشکی و بیماران است، هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثر جمفیروزیل ساخت داخل کشور با نوع خارجی آن بر روی سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع Cross-over بوده که بر روی بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسیریدمی انجام شده است. بیماران کاندید درمان با سطح سرمی تری‌گلیسیرید بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر که قبلاً داروی ضدچربی دریافت نمی‌نمودند و منعی برای مصرف فیرات‌ها نداشتند و داروی دیگری که سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول را تحت تأثیر قرار دهد دریافت نمی‌کردند، انتخاب شدند. بیمارانی که به هر دلیل با رژیم دارویی و غذایی همکاری نداشته و قابل پیگیری نبودند از مطالعه خارج شدند. تعداد بیماران منتخب ۸۵ نفر بود که ۳۲ نفر از بیماران به علل مختلف از مطالعه خارج شده و در پایان حجم نمونه مورد مطالعه به ۵۳ بیمار رسید. بعد از توجیه و کسب موافقت کتبی و ثبت سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول تام پایه در حالت ناشتا، بیماران به طور تصادفی یکی از داروهای جمفیروزیل (کپسول ۳۰۰ میلی‌گرمی ساخت کارخانه تولید دارو) یا لوپید (کپسول ۳۰۰ میلی‌گرمی ساخت کارخانه مرک آلمان) را با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز (نیم ساعت قبل از صبحانه و شام) به مدت یک ماه دریافت می‌کردند. سپس مجدداً سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول ناشتا اندازه‌گیری شده و داروی بیماران جابه‌جا می‌شد. به بیماران رژیم غذایی یکسان و ثابتی در کل دو ماه درمان پیشنهاد می‌گردید. طول مدت درمان این دوره نیز یک ماه بود. در انتهای درمان نیز سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول ناشتا اندازه‌گیری شد. برای هر بیمار پرسشنامه جداگانه تهیه شد که اطلاعات دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای، داروهای مصرفی و عوارض دارویی و اطلاعات مربوط به کلسترول و تری‌گلیسیرید هر بیمار در این پرسشنامه ثبت می‌شد. داده‌های به‌دست آمده به کمک برنامه SPSS II و آزمون‌های آماری repeated measure

مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

متوسط سن بیماران تحت مطالعه $57/6 \pm 12$ سال و شاخص توده بدنی (BMI) آنها 28 ± 4 کیلوگرم بر مترمربع بود. سایر مشخصات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ ذکر شده است.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

تعداد	مشخصات بیماران	جنس
۲۴	مرد	جنس
۲۹	زن	
۳۰	هیپرلیپیدمی	بیماری‌های زمینه‌ای
۱۵	فشارخون	
۵	آرتروز روماتوئید	
۳	استئوپروز	

جدول ۲ سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول پایه بعد از درمان با جمفیروزیل و لوپید را نشان می‌دهد. نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از کاهش معنی دار ($P < 0/001$) سطح سرمی تری‌گلیسیرید بعد از درمان با جمفیروزیل و لوپید می‌باشد. ولی کاهش سطح سرمی کلسترول معنی دار نبوده است ($P = 0/08$). لوپید به میزان $21/6\%$ و جمفیروزیل به میزان $21/9\%$ باعث کاهش سطح سرمی تری‌گلیسیرید و به ترتیب 8% و $6/8\%$ باعث کاهش سطح سرمی کلسترول شده‌اند.

مقایسه بین دو دارو نشان داد که تفاوت اثر آنها در کاهش سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول معنی دار نبوده است ($P > 0/05$).

از نظر بروز عوارض نامطلوب در مطالعه حاضر شایع‌ترین عارضه‌ای که بیماران در اوایل درمان از آن شاکی بودند عوارض گوارشی بود.

جدول ۲: سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول بیماران قبل و در طول مدت درمان

حد اکثر	حداقل	انحراف معیار	میانگین	پارامترها بر حسب (mg/dl)
۴۸۰	۲۱۱	۷۳/۶۶	۳۴۲/۳۰	تری‌گلیسیرید پایه
۳۹۰	۱۵۰	۵۵/۴۱	۲۶۸/۳۸	تری‌گلیسیرید بعد از مصرف لوپید
۴۰۰	۱۶۰	۵۳/۰۰	۲۶۷/۸۲	تری‌گلیسیرید بعد از مصرف جمفیروزیل
۳۰۰	۱۱۰	۳۹/۷۹	۲۰۶/۲۵	کلسترول پایه
۲۹۵	۹۸	۴۴/۴۷	۱۸۹/۳۵	کلسترول بعد از مصرف لوپید
۳۸۴	۹۴	۵۳/۰۳	۱۹۲/۴۴	کلسترول بعد از مصرف جمفیروزیل

مشخص می‌شود و به عنوان اولین معیار درمان دیس‌لیپیدمی نوع دوم در نظر گرفته می‌شود. در یک مطالعه پلاسبو-کنترل که بر روی ۴۳ فرد بدون اختلال سطح سرمی کلسترول انجام گرفت، یک گروه از افراد مورد مطالعه ۱۲۰۰ میلی‌گرم

بحث

هیپرتری‌گلیسیریدمی دومین اختلال شایع لیپیدی بعد از کلسترول بالا بوده که با سطح سرمی تری‌گلیسیرید ناشتای بالای ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر

Ramires و همکاران به اثر مقایسه‌ای جمفیروزیل با لوستاتین بر روی پروفایل لیپید پرداختند که بعد از سه ماه درمان جمفیروزیل و لوستاتین به ترتیب باعث کاهش تری‌گلیسیرید به میزان $47/9\%$ و $24/5\%$ شدند. در مطالعه مذکور لوستاتین به میزان 29% و جمفیروزیل به میزان $21/4\%$ باعث کاهش کلسترول تام شدند (۵).

Knipscheer و همکاران به بررسی اثر درمان با جمفیروزیل بر روی پروفایل لیپید در بیماران با سابقه آترواسکلروز پرداختند. دوز مورد استفاده 600mg ، دو بار در روز بود. متوسط کاهش تری‌گلیسیرید $45/5\%$ بوده ولی تغییر در کلسترول تام و LDL معنی‌دار نبود. از نظر بروز عوارض جانبی نیز جمفیروزیل در طول درمان قابل تحمل بوده است (۳).

در مطالعه حاضر ۱۱ بیمار در طول درمان با لوپید و ۱۷ بیمار در دوره مصرف جمفیروزیل از تهوع، دل‌درد، نفخ و سوءهاضمه شکایت داشتند. این عوارض تنها در یک تا دو هفته اول درمان دیده شد و با ادامه درمان بیماران مشکل خاصی ذکر نمی‌کردند. از عوارض دیگر سردرد در ۴ بیمار دریافت‌کننده لوپید و ۷ بیمار تحت درمان با جمفیروزیل بود که این عارضه نیز برای بیماران قابل تحمل بوده و منجر به قطع دارو نشد.

نتایج این مطالعه حاکی از اثربخشی خوب دو داروی جمفیروزیل و لوپید در کنترل هیپرتری‌گلیسیریدمی و عدم تفاوت بین این دو دارو بود.

با توجه به اثربخشی یکسان و عوارض قابل تحمل جمفیروزیل در مقایسه با مشابه تولید خارج کشور می‌توان به پزشکان و بیماران مصرف‌کننده اطمینان خاطر داد که این فرآورده به همان اندازه لوپید مؤثر می‌باشد.

جمفیروزیل دو بار در روز و گروه دیگر پلاسبو به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. در گروه تحت درمان با جمفیروزیل در مقایسه با گروه پلاسبو به طور مؤثری سطح سرمی تری‌گلیسیرید کاهش یافته بود (۸). در مطالعه دیگری که به منظور بررسی اثرات جمفیروزیل و سیمواستاتین بر روی ۱۸۰ بیمار با دیابت نوع ۲ انجام شده بود، به یک گروه ۲۰ میلی‌گرم سیمواستاتین، دو بار در روز و به گروه دوم ۶۰۰ میلی‌گرم جمفیروزیل، دو بار در روز به مدت ۱۲ هفته داده شد. آنالیز لیپیدی بیماران نشان داد که سیمواستاتین سطح LDL را به میزان $39/66\%$ درصد، سطح کلسترول تام را به میزان $29/88\%$ درصد و سطح TG را به میزان $21/78\%$ درصد کاهش می‌دهد. در صورتی که جمفیروزیل سطح LDL را به میزان 20% درصد، سطح کلسترول را $9/14\%$ درصد و سطح تری‌گلیسیرید را به میزان $30/84\%$ درصد کاهش داد (۱).

مطالعه حاضر نیز 21% کاهش در سطح سرمی تری‌گلیسیرید و 8% کاهش در سطح سرمی کلسترول تام را نشان داد که کمتر بودن اثر در این مطالعه به علت استفاده از دوزهای پایین‌تر دارو (300 میلی‌گرم، دو بار در روز) می‌باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Avogara و همکاران جهت بررسی اثر جمفیروزیل بر روی پروفایل لیپید و متابولیسم گلوکز در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم کنترل شده انجام شد، جمفیروزیل به طور معنی‌داری باعث کاهش غلظت تری‌گلیسیرید سرمی شد ولی اثر آن بر روی کلسترول بارز و معنادار نبود (۲).

Schweitzer و همکاران به مقایسه‌ی پراواستاتین و جمفیروزیل در درمان دیس‌لیپیدمی بیماران مبتلا به دیابت غیروابسته به انسولین پرداختند که جمفیروزیل اثر کاهش‌دهنده بیشتری بر روی سطح سرمی تری‌گلیسیرید ($29/6\%$) نسبت به پراواستاتین ($6/3\%$) داشت (۷).

Summary

Comparison of Gemfibrozil and Lopid Effects on Reduction of Serum Levels of Triglyceride and Cholesterol in Hyperlipidemic Patients

Khalili H., PhD.¹, Gholami Kh., PhD.², Dashti S., PhD.¹, Ramezani R., Pharm. D.³

1. Assistant Professor of Clinical Pharmacology, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran 2. Associate Professor of Clinical Pharmacology, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran 3. Pharmacist, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

Introduction: Hyperlipidemia is one of the most important and common risk factors of cardiovascular diseases especially Atherosclerosis and consequently CHD. Unlike age and gender, hyperlipidemia is a factor which can be controlled by altering the life style, nutritional habits and medical-medicinal interventions. Although serum level of cholesterol is always noticed in hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, too, in addition to causing complications such as pancreatitis, has been known as one of the risk factors of cardiovascular diseases. Fibrates, after non-drug interventions, are the most used therapeutic category for treating hypertriglyceridemia. The objective of this study was to compare the effect of gemfibrozil and lopid on the serum level of triglyceride and total cholesterol.

Method: The study was a cross-over study carried out on 53 hypertriglyceridemic patients (TG > 200mg/dl). At first basal triglyceride and total cholesterol levels were determined in all patients. Then Patients were randomly received either lopid or gemfibrozil with a dose of 300mg BD (before breakfast and dinner) for one month and after re-measuring the total serum triglyceride and cholesterol, their drug was changed to the other and treatment continued for another one month. During the treatment period patients were observed for the adverse effects and serum levels of cholesterol and triglyceride were determined at the end of the treatment again. Data were analyzed by using repeated measure tests and through SPSS 11 software.

Results: Mean basal triglyceride and cholesterol levels were respectively 342.30 ± 73.67 mg/dl and 206.25 ± 37.79 mg/dl. While both drugs caused significant reduction in serum level of triglyceride ($P < 0.001$), they had no significant effect on cholesterol level ($P > 0.05$). There was no significant difference between the two drugs in regard to their effects on serum levels of triglyceride and total cholesterol ($P > 0.05$).

Conclusion: Considering the same efficacy, gemfibrozil can be used instead of lopid in hyperlipidemic patients.

Key Words: Gemfibrozil, Lopid, Hyperlipidemia

References

1. Ashraf R, Amir K, Shaikh AR. Comparison between duration dependent effects of Simvastatin and Gemfibrozil on dyslipidemic in patients with type II diabetes. *J Pak Med Assoc* 2005; 55(8): 324-7.
2. Avogaro A, Piliago T, Catapano A, Miola A, Tiengo A. The effect of gemfibrozil on lipid profile and glucose metabolism in hypertriglyceridaemic well-controlled non-insulin-dependent diabetic patients. For the Gemfibrozil Study Group. *Acta Diabetologica* 1999; 36(1-2): 27-33.
3. Knipscheer HC, Nurmohamed MT, Van den Ende A, Plaat B, Puijgs HJ, Mulder WJ, *et al.* Gemfibrozil treatment of the high triglyceride-low high-density lipoprotein cholesterol trait in men with established atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236(4): 377-84.
4. Pyorala KDe, Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110(2): 121-61.
5. Ramires JA, Mansur AP, Solimene MC, Maranhao R, Chamone D, de Luz P, *et al.* Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein (a) levels of patients with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 1995; 48(2): 115-20.
6. Rubins HB, Robins SJ. Effect of reduction of plasma triglycerides with gemfibrozil on high-density-lipoprotein - cholesterol concentrations. *J Intern Med* 1992; 231(4): 421-6.
7. Schweitzer M, Tessier D, Vlahos WD, Leiter L, Collet JP, Mc Queen MJ, *et al.* A comparison of parvastatin and gemfibrozil in the treatment of dyslipoproteinemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 201-10.
8. Superko HR, Berneis KK, Williams PT, Rizzo M, Wood PD. Gemfibrozil reduce small low density lipoprotein more in normolipidemic subjects classified as low density lipoprotein pattern B compared with pattern A. *Am J Cardiol* 2005; 96(9): 1266-72.