

مقایسه اثرات متفورمین ژنریک (آریا) با متفورمین تجاری (مرک) در بیماران دیابتی نوع دو: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور

عذرا طباطبایی ملاذی*^۱، رامین حشمت^۱، سیداخوان حجازی مقدم^۱، اقبال طاهری^۱، صدیقه سهیلی خواه^۱، فرزانه درویش زاده^۱، باقر لاریجانی^۱

چکیده

مقدمه: دیابت، بیماری مزمن و ناتوان‌کننده‌ای است که ۹۰٪ مبتلایان به آن از نوع دو هستند و متفورمین دارویی پرمصرف در کنترل قند خون در این دسته بیماران به شمار می‌رود. این دارو در بیماران چاقی که مشکلاتی نظیر نارسایی کلیه یا کبد نداشته باشند، به عنوان داروی خط اول درمان مطرح است. انواع متفاوتی از این دارو در دنیا وجود دارد. ما طی یک کارآزمایی بالینی دو فرم ژنریک و غیرژنریک متفورمین (ساخت شرکت‌های دارویی آریا و مرک) را در بیماران نوع دو دیابت از نظر میزان کنترل قند خون و لیپیدها و نیز عوارض دارویی شایع و غیرشایع مورد بررسی قرار دادیم.

روش‌ها: مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسو کور و تصادفی شده با ۶۰ بیمار دیابتی نوع دو (غیر باردار و تحت درمان با گلی‌بنکلامید) جهت مقایسه تاثیر متفورمین ۵۰۰ میلی گرمی تولید داخل (آریا) با تولید خارج (مرک فرانسه) به صورت درمان ترکیبی با گلی‌بنکلامید و بمدت ۱۲ هفته انجام گردید. بیماران از نظر متغیرهای قندخون ناشتا و دو ساعت بعدصبحانه، HbA1c، لیپیدهای سرم، آنزیم های کبدی، وزن، نمایه توده بدنی و عوارض دارویی شایع و غیر شایع بررسی شدند.

یافته‌ها: هر دو نوع متفورمین، اثرات درمانی یکسانی در کنترل قندخون، لیپیدهای سرم و وزن داشته و از نظر میزان تاثیر اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای با هم نداشتند. عارضه دارویی شایع در هر دو نوع متفورمین، نفخ شکم (۳۳٪) بود. اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای بین این دو دارو در بررسی عوارض دارویی شایع و غیرشایع مشاهده نشد. رضایتمندی بیماران از مصرف متفورمین در هر دو گروه در ۷۰٪ موارد خوب توصیف شد.

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد با توجه به اثربخشی درمانی مطلوب متفورمین تولید داخل، بروز عوارض دارویی کم و مشابه متفورمین تولید خارج، قیمت بسیار پایین تولید و عرضه آن، متفورمین تولید داخل کشور جایگزین مناسبی باشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، متفورمین، کارآزمایی بالینی، عوارض دارویی، اثرات درمانی

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، کد پستی ۱۴۱۱۴؛ تلفن: ۸۸۰۲۶۹۰۲-۳؛ فاکس: ۸۸۰۲۹۳۹۹، پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir، www.endocrineweb.org

مقدمه

دیابت یک بیماری ناتوان‌کننده و ششمین عامل مرگ ناشی از بیماری‌ها می‌باشد. دیابت به دلیل افزایش همه‌گیری شیوع و نیز هزینه‌های سرسام آور درمان و عوارض بیماری، عاملی تهدیدکننده برای سلامت جامعه محسوب می‌شود. بیش از ۹۰٪ بیماران دیابتی را نوع دو تشکیل می‌دهد که در حدود بیش از ۵۰٪ آنان افزایش وزن و ۶۲٪ LDL سرمی بیش از ۱۳۰mg/dl داشته‌اند [۱]. شیوع دیابت نوع دو در ایران حدوداً ۳-۲ میلیون نفر برآورد شده است [۲،۳].

امروزه هدف از درمان دیابت بر معیارهای کاهش علائم، افزایش کمیت و کیفیت زندگی و پیشگیری از عوارض عروق خونی کوچک و بزرگ استوار است. از جمله داروهای مورد استفاده برای کنترل قند خون، متفورمین می‌باشد. مصرف متفورمین در آمریکا در سال ۱۹۹۴ بوسیله FDA^۱ مورد تصویب قرار گرفت و امروزه از طرف اکثر محققین به عنوان خط اول درمان در بیماران نوع دو چاق مطرح می‌باشد [۴]. این دارو چسبندگی به پروتئین‌های پلاسما نداشته و متابولیزه نیز نمی‌شود. راه دفع متفورمین از طریق کلیه‌ها می‌باشد [۵]. متفورمین اثری تقریباً مشابه سایر عوامل خوراکی کاهش‌دهنده قندخون بر قند خون ناشتا و HbA1C دارد [۶]. ولی کاهش یا تثبیت وزن، کاهش سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم و در نهایت کاهش سکنه‌های مغزی (۴۱٪) و کاهش حملات قلبی (۳۹٪) از ویژگی‌های خاص متفورمین می‌باشد [۷]. متفورمین با سازوکار اثری متفاوت با سایر داروهای کاهش‌دهنده قند خون، منجر به افت شدید قند خون در بیماران دیابتی نمی‌شود. مهمترین عارضه نادر ولی کشنده متفورمین اسیدوز لاکتیک می‌باشد. به ویژه این عارضه در بیماران الکلی، حالات با سوخت و ساز بالا، بیماران با سابقه نارسایی احتقانی پیشرفته قلب و استفاده از رادیوگرافی با کنتراست خطرناکتر بوده و لذا در شرایط فوق، مصرف آن قدغن می‌باشد. احتمال بروز عارضه افت شدید قند خون در مصرف با متفورمین در مقایسه با سایر عوامل دارویی کاهش‌دهنده قند خون نادر می‌باشد.

با توجه به کاربرد روزافزون متفورمین در درمان و پیشگیری دیابت در بیماران نوع دو چه بصورت تک‌درمانی و چه به‌همراه سایر داروهای کاهش‌دهنده قندخون، تجویز این دارو در کشور ایران نیز مورد توجه شایانی قرار گرفته است. از آنجا که در بازار دارویی ایران، متفورمین به فرم‌های ژنریک (ساخت شرکت پارس مینو و آریا) و غیر ژنریک (ساخت شرکت مرک فرانسه، سیپلا هندوآپوی کانادا) وجود دارد، لذا بر آن شدیم برای کاهش سوءظن بیماران نسبت به کارایی و مفید بودن آن‌ها به هنگام انتخاب یا تهیه دارو و اطمینان از اثر بخشی مطلوب آنان، طی یک کار آزمایشی بالینی آثار درمانی دو فرم دارویی متفورمین ۵۰۰ میلی گرمی (ساخت شرکت آریا و شرکت مرک فرانسه) را بر قند خون و لیپیدهای سرم و نیز عوارض دارویی شایع و غیر شایع با یکدیگر مقایسه نماییم.

روش‌ها

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی دو سوکور و تصادفی شده با ۶۰ بیمار دیابتی (و غیر باردار) و بمدت ۱۲ هفته انجام شد. مطالعه در درمانگاه دیابت بیمارستان دکتر شریعتی و درمانگاه ابوذر (پایگاه تحقیقات جمعیت) انجام گردید. پس از بررسی براساس معیارهای ورود و خروج طرح، ۷۶ بیمار دیابت نوع دو که کاندید دریافت متفورمین (علاوه بر گلی‌بن‌کلامید) بودند وارد مطالعه شدند.

معیارهای انتخاب بیمار: ۱- معیارهای ورود: بیمار مبتلا به دیابت نوع دو و غیر باردار، در سن ۸۰-۳۰ سال، در صورتی که قند خون ناشتا ۲۵۰-۱۲۵ mg/dl و قند خون دوساعت بعد صبحانه کمتر از ۲۰۰mg/dl بوده، کراتینین سرم کمتر از ۱/۴ mg/dl، تری‌گلیسرید و LDL سرم به ترتیب کمتر از ۴۰۰ و ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا HDL بیش از ۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، وارد مطالعه شد. در صورت وجود سطوح غیر طبیعی چربی‌های خون و مصرف دارو، بشرطی بیمار وارد مطالعه شد که دوز مصرفی داروهای پایین آورنده چربی در طول مطالعه ثابت مانده و مشابه دوز مصرفی قبل از شروع مطالعه باقی می‌ماند.

۲- معیارهای خروج: بیماران با سابقه وابستگی به الکل بصورت حاد یا مزمن، بیماران معتاد به هر گونه مواد

^۱Food and Drug Administration

۱۰۰۰ میلی گرم در روز (۵۰۰ mg دو بار در روز) بود. کددارو نیز در پرونده بیمار ثبت گردید. در طول مطالعه رمز کد دارو برای بیمار و پزشک مجری طرح تا انتهای مطالعه نامشخص باقی ماند و تنها فرد ثالثی از همکاران طرح از رمز کد دارو باخبر بود. رمز کد دارو پس از پایان یافتن مطالعه و به هنگام تشکیل بانک اطلاعاتی در اختیار پزشک مجری طرح قرار گرفت.

پزشک مجری طرح به هر بیمار، کارت مخصوص طرح (که در آن مشخصات اولیه بیمار، دوز دارویی، تاریخ مراجعه بعدی و کد مخصوص داروی دریافتی درج شده است)، ظرف دارو (برحسب کد تعیین شده تصادفی و به میزان لازم بر اساس زمان مراجعه بعدی) و فرمی مخصوص که شامل اطلاعات کلی در مورد دارو بخصوص آگاهی‌های لازم در مورد عارضه هیپوگلیسمی و نحوه کنترل آن بود، تحویل داد. به بیماران آموزش داده شد که در صورت بروز هرگونه ناخوشی و عارضه‌ای پزشک مجری طرح را با شماره تلفن ویژه پاسخگویی به بیماران این مطالعه، مطلع نمایند. پس از پایان ۲ هفته، مجدداً بیماران مراجعه نمودند تا از جهت قند خون ناشتا و عوارض دارو مورد ارزیابی قرار گیرند. این بررسی‌ها هر دو هفته تکرار شد. دوز متفورمین نیز هر ۲ هفته یکبار به میزان ۵۰۰ میلی گرم تا حداکثر دوز مجاز (۲۵۰۰ میلی گرم) به منظور رساندن قند خون ناشتا به کمتر از ۱۲۰ میلی گرم در دسی لیترو و با کد یکسان و مشابه کد داروی دریافتی اولیه افزایش یافت. در هر زمان از این مراجعات، در صورتی که قند خون ناشتا در سطح مقدار هدف (۱۲۰ mg/dl) و یا کمتر بود، بیمار ماهی یکبار تا پایان ۳ ماه بعد از شروع اجرای طرح، برای ارزیابی مثبت قند خون ناشتا و عوارض دارو مراجعه می نمود. بیماران در پایان سه ماه پیگیری و دریافت مرتب قرص متفورمین کد دارو، مجدداً از نظر قند خون ناشتا و دو ساعت بعد صبحانه (پس از مصرف یک وعده غذای استاندارد)، درصد HbA1c، لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم، آزمون‌های عملکرد کبدی، وزن، نمایه توده بدنی، عوارض دارویی و میزان رضایتمندی از داروی کددارو ارزیابی شدند. **روش آزمایشگاه:** کلیه بررسی‌های آزمایشگاهی در آزمایشگاه واحد (آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات غدد

مخدر، بیماران با سابقه بیماری قلبی عروقی بصورت: نارسایی احتقانی قلبی شدید، کلاس ۳ یا ۴ قلبی، انفارکتوس حاد میوکارد و یا سابقه سکته قلبی اخیر کمتر از ۳ ماه (به صورت بستری در CCU و یا نوار قلب دال بر وجود سکته قلبی)، تست عملکرد کبدی مختل (بیش از ۳ برابر نرمال)، کراتینین سرم بیشتر یا مساوی ۱/۵ میلی گرم در دسی لیترو در مردان و بیشتر یا مساوی ۱/۴ میلی گرم در دسی لیترو در زنان، زنان باردار، بیماران با نارسایی ریوی پیشرفته، بیمارانی که می‌بایست داروهای رادیولوژیک با کنتراست مدیا استفاده می نمودند [۳].

ارزیابی‌های اولیه و حین درمان: ابتدا از بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه، پس از آموزش در مورد روش اجرای طرح و عوارض شایع متفورمین و نیز نحوه پیگیری‌ها، رضایت نامه کتبی مبنی بر همکاری در اجرای طرح گرفته شد. سپس سنجش وزن (با حداقل لباس و با ترازوی استاندارد بر حسب واحد کیلوگرم) و بررسی نمونه خون از جهت آزمون‌های پاراکلینیکی و با کیت‌های استاندارد BS 2hp و FBS, HbA1c (پس از مصرف یک وعده غذای استاندارد)، لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم ALT, AST, Cr SGOT, SGPT، انجام شد.

در آغاز مطالعه هر بیمار به صورت جداگانه توسط کارشناس مجرب تغذیه، از نظر دریافت رژیم دیابتی استاندارد و متناسب با اندکس توده بدنی مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین توسط کارشناس پرستاری، آموزش‌های لازم در مورد علت ایجاد بیماری دیابت، اهمیت کنترل قند خون، وزن و لیپیدهای سرم داده شد. لازم به ذکر است که در طول مطالعه دوز مصرفی گلی بن کلامید ثابت باقی ماند. سپس بر اساس پروتکل اجرایی طرح و بر اساس جدول اعداد تصادفی، بیمار یکی از دو قرص خوراکی متفورمین ۵۰۰ میلی گرمی (ساخت شرکت داروسازی آریای ایران و یا مرک فرانسه^{*}) را که از نظر رنگ و شکل ظاهری شبیه بوده و در بسته‌بندی‌های یکسان و کددار قرار داشت، از پزشک همکار طرح، که فردی واحد و مشخص و در طول مطالعه ثابت بود، دریافت نمود. دوز آغازین متفورمین

* قرص خوراکی متفورمین (۵۰۰ میلی گرمی) ساخت شرکت داروسازی مرک فرانسه به اسم تجاری گلوکوفاز شناخته می شود.

داشتند. علت خروج از مطالعه در این ۱۶ بیمار به شرح زیر بود: ۵ مورد بدلیل عارضه گوارشی (دو بیمار از گروه آریا و سه مورد از گروه گلوکوزفاژ) که ۴ بیمار با عارضه نفخ شکم و یک مورد با اسهال شدید در گروه گلوکوزفاژ، ۴ مورد بدلیل هیپوگلیسمی (بطور مساوی در هر دو گروه) و ۷ نفر بدلیل عدم تمایل به ادامه همکاری (۴ نفر در گروه آریا و ۳ نفر در گروه گلوکوزفاژ) از مطالعه خارج شدند. پس از تصادفی کردن نمونه ها، به روش دو سو کور، برای ۲۹ نفر قرص ۵۰۰ میلی گرمی متفورمین آریا و برای ۳۱ نفر قرص ۵۰۰ میلی گرمی متفورمین مرک فرانسه (گلوکوزفاژ) تجویز شد. نتایج به دست آمده از این ۶۰ بیمار به شرح زیر می باشد: ۱- پس از تصادفی کردن نمونه ها، مشخصات دموگرافیک بیماران از نظر سن، جنس، سابقه فامیلی دیابت، مدت ابتلا به دیابت، میزان مصرف روزانه گلی بن کلامید، میزان مصرف سیگار، نمایه توده بدنی و نیز از نظر میانگین قند خون ناشتا و درصد HbA1C توزیع یکسانی داشت و در این موارد بین دو گروه اختلاف آماری قابل ملاحظه ای مشاهده نشد (جدول ۱).

و متابولیسم بیمارستان شریعتی) انجام شد. سنجش HbA1C بوسیله آنالیزر Drew-DS5 و بررسی آزمایشات بیوشیمی و لیبید پروفایل و قند خون بوسیله دستگاه اتوآنالیزر، با استفاده از کیت های پارس آزمون و به روش آنزیماتیک انجام گرفت.

این پژوهش توسط کمیته اخلاق پزشکی معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تایید شد

روش آماری: داده های طرح پس از تشکیل بانک اطلاعاتی در کامپیوتر، با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و برحسب نوع متغیر و توزیع آن، با استفاده از آزمون های آماری Independent T-Test، Fisher's Exact Test، Paired T-Test و Chi Square مورد آنالیز قرار گرفتند. P کمتر یا مساوی ۰/۰۵ به عنوان اختلاف آماری قابل ملاحظه در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۷۶ بیمار وارد شده در طرح، ۱۶ بیمار از مطالعه خارج شده و تنها ۶۰ بیمار تا انتهای مطالعه همکاری مستمر

جدول ۱- مشخصات بیماران تحت مطالعه در مصرف کنندگان متفورمین آریا و گلوکوزفاژ

متغیر	متفورمین آریا	گلوکوزفاژ	P value
سن (سال)	۵۵ ± ۱۰*	۵۲ ± ۶	۰/۱۴۰
جنس مذکر (درصد)	۲۱/۷	۱۶/۷	۰/۴۲۷
طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	۷ ± ۶	۷ ± ۴	۰/۷۶۹
سابقه فامیلی مثبت دیابت (درصد)	۳۱/۷	۳۳/۳	۱/۰۰۰
قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۹۹ ± ۶۶	۱۹۹ ± ۵۴	۰/۶۹۲
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۷/۷ ± ۲	۷/۷ ± ۱/۷	۰/۸۶۹
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸ ± ۴	۲۸ ± ۴	۰/۸۸۲
مصرف سیگار (درصد)	۵	۳/۳	۰/۶۶۶
دوز روزانه گلی بن کلامید (مساوی ۴ عدد)	۸/۳	۱/۷	۰/۰۹۸

* میانگین ± انحراف معیار

جدول ۲- نتایج آزمایش‌های کنترل قند خون، ویژگی‌های آنترپومتریک و بیوشیمی قبل و انتهای مطالعه در مصرف کنندگان متفورمین آریا و گلوکوفاز

گلوکوفاز			متفورمین آریا			متغیر
Pvalue	انتهای مطالعه	قبل مطالعه	Pvalue	انتهای مطالعه	قبل مطالعه	
۰/۰۰۰	۱۲۸±۳۳	۱۹۹±۵۴	۰/۰۰۰	۱۳۸±۷۲	۱۹۹±۶۶*	FBS(mg/dl)
۰/۰۰۰	۱۲۷±۳۷	۲۱۲±۶۶	۰/۰۰۰	۱۴۸±۴۹	۲۱۶±۶۹	BS2hpp(mg/dl)
۰/۰۲۲	۷/۱±۱/۸	۷/۷±۱/۷	۰/۹۷۲	۷/۷±۲/۲	۷/۷±۲	HbA1c(%)
۰/۰۲۳	۱۷۳±۹۶	۲۱۳±۹۶	۰/۵۰۵	۱۹۸±۱۲۵	۲۱۱±۱۱۰	TG(mg/dl)
۰/۰۰۰	۲۰۱±۲۸	۲۳۵±۴۰	۰/۰۰۲	۱۹۹±۴۶	۲۲۵±۴۰	Chol(mg/dl)
۰/۳۱۵	۱۱۴±۲۰	۱۱۷±۲۳	۰/۳۶۷	۱۱۳±۳۱	۱۰۹±۲۵	LDL(mg/dl)
۰/۰۲۹	۸۱±۱۹	۷۳±۲۴	۰/۰۹۲	۸۳±۳۷	۷۲±۲۲	HDL(mg/dl)
۰/۱۶۹	۰/۸±۰/۱	۰/۸±۰/۲	۰/۹۰۹	۰/۹±۰/۲	۰/۹±۰/۲	Cr(mg/dl)
۰/۱۶۵	۲۸±۹	۳۱±۱۵	۰/۲۳۵	۳۰±۸	۲۸±۱۰	SGOT(Iu/l)
۰/۰۰۰	۲۴±۱۰	۳۴±۱۴	۰/۳۱۴	۲۸±۱۲	۳۲±۱۸	SGPT(Iu/l)
۰/۱۸۹	۷۰±۹	۷۱±۹	۰/۵۰۱	۷۳±۱۰	۷۴±۱۱	Weight(kg)
۰/۲۰۳	۲۷±۴	۲۷±۴	۰/۵۳۰	۲۸±۴	۲۸±۴	BMI(kg/m2)

* میانگین ± انحراف معیار

بود. به طوری که قند خون ناشتا با متفورمین آریا به میزان 62 ± 73 و با گلوکوفاز 66 ± 41 میلی گرم در دسی لیتر ($P=0/766$) کاهش یافت. HbA1C در گروه آریا 7 ± 1 افزایش و با گلوکوفاز $1/5 \pm 0/6$ ($P=0/160$) کاهش یافت. مصرف ۱۲ هفته متفورمین آریا و یا گلوکوفاز به

۲- نتایج بدست آمده در مورد کنترل قند خون، آنترپومتریک و آزمایش‌های بیوشیمیایی به تفصیل در جدول ۲ بیان شده است.
۳- اثربخشی هر دو نوع متفورمین مطالعه شده بر کنترل قند خون، سطح سرمی چربی‌ها و نمایه توده بدنی یکسان

به بهبودی وضعیت قند خون ناشتا، قند خون ۲ ساعت پس از صبحانه، HbA1c و لیپیدها شد، بلکه تفاوت آماری قابل ملاحظه ای (بین دو گروه) از نظر تاثیر بر متغیرهای فوق مشاهده نشد.

دیابت یک بیماری ناتوان کننده و ششمین عامل مرگ ناشی از بیماریها می باشد. دنیا در حال حاضر با یک همه گیری رو به افزایش بیماری دیابت روبرو است. بر اساس پیش بینی سازمان بهداشت جهانی، انتظار می رود که تعداد بیماران دیابتی بزرگسال (۲۰ ساله و بالاتر) از ۱۵۰ میلیون نفر در حال حاضر به ۳۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۵ در جهان افزایش یابد [۸]. این افزایش شیوع دیابت به علت افزایش سن جمعیت در کشورهای مختلف، افزایش رشد جمعیت به ویژه در بین جوامعی که از نظر نژادی استعداد بیشتری برای ابتلا به دیابت دارند و افزایش شیوع چاقی بعلت کم تحرکی، مصرف بیشتر قندهای ساده و غذاهای با کالری بالاست. طبق آمار جهانی، در سال ۱۹۹۷ تعداد مبتلایان به دیابت ۱۲۴ میلیون نفر بود که اغلب آنان (۹۷٪) مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند [۹] که با افزایش قند خون، مقاومت به

ترتیب منجر به 0.1 ± 0.07 و 0.1 ± 0.09 کاهش در نمایه توده بدنی شد ($P=0.898$). شرح کامل این نتایج در جدول ۳ آمده است.

۴- از ۶۰ بیمار مطالعه شده: ۱۵ نفر (۲۵٪) عارضه دارویی گوارشی (۸ نفر در گروه آریا و ۷ نفر در گروه گلوکوفاز)، ۱۱ نفر (۱۸/۳٪) عارضه هیپوگلیسمی (۴ نفر در گروه آریا و ۷ نفر در گروه گلوکوفاز)، ۲۷ نفر (۴۵٪) هر دو عارضه (۱۴ نفر در گروه آریا و ۱۳ نفر در گروه گلوکوفاز) و در نهایت ۷ نفر (۱۱/۷٪) بدون عوارض گوارشی و یا هیپوگلیسمی (۳ نفر در گروه آریا و ۴ نفر در گروه گلوکوفاز) بودند. توضیحات به طور کامل در جدول ۴ بیان شده است.

۵- رضایتمندی بیماران از مصرف متفورمین به ترتیب در دو گروه آریا و گلوکوفاز در ۷۹٪ و ۹۰٪ موارد، خوب و یا عالی توصیف شد. در ضمن اختلاف آماری مشاهده شده ($p=0.469$) قابل ملاحظه نبود.

بحث

درمان ترکیبی گلی بن کلامید با متفورمین (در هر دو گروه مصرف کنندگان متفورمین آریا یا گلوکوفاز) نه تنها منجر

جدول ۳- مقایسه اختلاف نتایج آزمایشهای قبل و انتهای مطالعه در مصرف کنندگان متفورمین آریا با گروه کلوکوفاز

P value	تفاوت قبل و بعد مطالعه در گروه		متغیر
	گلوکوفاز	گروه آریا	
۰/۷۶۶	-۶۶±۴۱	-۶۲±۷۳*	FBS(mg/dl)
۰/۴۴۰	-۷۹±۵۱	-۶۸±۶۱	BS2hpp(mg/dl)
۰/۱۶۰	-۰/۶±۱/۵	۰/۰۱±۲	HbA1c(%)
۰/۲۴۷	-۰/۰۴±۰/۲	۰/۰۰۳±۰/۲	Cr(mg/dl)
۰/۴۵۶	-۳۴±۹۴	-۱۳±۱۰۴	TG(mg/dl)
۰/۴۷۷	-۳۲±۳۳	-۲۶±۴۰	Chol(mg/dl)
۰/۲۳۶	-۲±۱۶	۴±۲۵	LDL(mg/dl)
۰/۷۹۲	۹±۲۰	۱۱±۳۳	HDL(mg/dl)
۰/۰۴۴	-۴±۱۱	۲±۹	SGOT(Iu/l)
۰/۲۲۷	-۱۱±۱۴	-۴±۲۲	SGPT(Iu/l)
۰/۹۲۸	-۰/۳±۲	-۰/۳±۲	Weight(kg)
۰/۸۹۸	-۰/۱±۰/۷	-۰/۱±۰/۹	BMI(kg/m2)

* میانگین ± انحراف معیار

جدول ۴- مقایسه نتایج بررسی عوارض متفورمین آریا با گروه گلوکوزفاژ (درصد و تعداد)

Pvalue	درصد(ونفر)درگروه گلوکوزفاژ	درصد(ونفر)درگروه آریا	عارضه دارویی(به تفکیک)	عارضه دارویی(کلی)
۰/۱۴۰	(۲)/۶/۵	(۶)/۲۰/۷	تهوع	
۰/۳۴۶	(۱)/۳/۲	(۳)/۱۰/۳	استفراغ	
۱/۰۰۰	(۲)/۶/۵	(۱)/۳/۴	اسهال	
۰/۷۸۸	(۱۱)/۳۵/۵	(۹)/۳۱	نفخ شکم	علائم گوارشی
۰/۱۷۵	(۳)/۹/۷	(۷)/۲۴/۱	یبوست	
۰/۵۶۳	(۷)/۲۲/۶	(۹)/۳۱	عدم هضم غذا	
۰/۷۶۳	(۸)/۲۵/۸	(۶)/۲۰/۷	طعم فلز	
۰/۶۱۳	(۳)/۹/۷	(۱)/۳/۴	سردرد	
۱/۰۰۰	(۳)/۹/۷	(۳)/۱۰/۳	سرگیجه	
۱/۰۰۰	(۲)/۶/۵	(۱)/۳/۴	طپش قلب	
۱/۰۰۰	(۵)/۱۶/۱	(۵)/۱۷/۲	گرگرفتگی	علائم هیپوگلیسمی
۱/۰۰۰	(۳)/۹/۷	(۳)/۱۰/۳	احساس سبکی سر	
۰/۷۵۸	(۶)/۱۹/۴	(۷)/۲۴/۱	تعریق	
۱/۰۰۰	(۴)/۱۲/۹	(۳)/۱۰/۳	لرز	
۰/۸۳۷	(۱۳)/۴۱/۹	(۱۴)/۴۸/۳	----	هر دو عارضه
۰/۸۳۷	(۴)/۱۲/۹	(۳)/۱۰/۳	----	بدون عارضه

برای سلامت جامعه محسوب می شود. درمان تهاجمی دیابت نه تنها از عوارض آن بر عروق خونی کوچک و بزرگ پیشگیری می کند بلکه ممکن است هزینه های صرف مراقبت از سلامتی بیماران را هم کاهش دهد [۱۴]. لذا امروزه هدف از درمان دیابت بر معیارهای کاهش علائم، افزایش کمیت و کیفیت زندگی و پیشگیری از عوارض عروق خونی کوچک و بزرگ استوار است.

طبق مطالعات UKPDS^۴ هر ۱٪ افزایش در HbA1C بالای ۷٪، منجر به ۱۰٪ افزایش در هزینه ها و خسارات ناشی از دیابت می شود [۱۵]. لذا با کنترل دقیق و جدی قند خون می توان گام بزرگی در پیشگیری از دیابت برداشت [۱۶].

متفورمین یک بی گوانید مشتق از گوانیدین و یک داروی خوراکی کاهنده قند خون در درمان دیابت نوع دو می باشد. سازوکار کاهش قند خون: ۱- برخلاف عملکرد

انسولین و سایر حالات نظیر پرفشاری خون، افزایش LDL و کاهش HDL که خودسبب افزایش خطر بروز عوارض قلبی و عروقی می شوند، همراه است [۱۰]. بیماری دیابت از نظر جغرافیایی پراکندگی بسیار متفاوتی در جهان دارد. بالاترین شیوع دیابت از هند، چین و ایالات متحده آمریکا گزارش شده است [۱۱]. الگوی کلی شیوع دیابت در جهان حاکی از آن است که ابتلای به این بیماری در کشورهای در حال توسعه و گروه های پایین فرهنگی- اجتماعی کشورهای توسعه یافته نیز فراوانی قابل توجهی دارد [۱۲]، به گونه ای که در سال ۲۰۲۵ میلادی بیش از ۷۵٪ کل جمعیت دیابتی ها در کشورهای در حال توسعه خواهند بود [۱۳]. شیوع دیابت نوع دو در نقاط مختلف ایران بین ۵-۸ درصد به عبارتی حدودا ۲-۳ میلیون نفر برآورد شده است [۳،۲].

دیابت به دلیل افزایش همه گیری شیوع و نیز هزینه های سرسام آور درمان و عوارض بیماری، عاملی تهدیدکننده

4 The United Kingdom Prospective Diabetes Study

۱/۱۲/۱، عدم هضم ۷/۱٪، ناراحتی شکمی ۶/۴٪ در مقایسه با پلاسبو، سردرد و واکنش‌های جلدی آلرژیک است [۴]. تیتراسیون کافی و مصرف توأم دارو با غذا برای کاهش عوارض آن توصیه شده است [۲۴]. متفورمین بر خلاف سولفونیل اوره‌ها ترشح انسولین را افزایش نمی‌دهد و در دوز درمانی همراه با هیپوگلیسمی نمی‌باشد. حتی در بیماران فاقد دیابت، ایجاد هیپوگلیسمی نمی‌کند [۲۲، ۱۸] لذا برای درمان بیماران مسن می‌تواند بکار رود [۲۵]. در مطالعه ما بیشترین عارضه مشاهده شده، عارضه گوارشی و به شکل نفخ شکم ۳۱٪ موارد در گروه آریا و ۳۵/۵٪ در گروه گلوکوزاژ بود. میزان بروز عارضه هیپوگلیسمی ۷٪ در گروه آریا و ۱۲٪ در مصرف گلوکوزاژ بود. از نظر میزان بروز عوارض گوارشی و یا هیپوگلیسمی، متفورمین آریا مشابه گلوکوزاژ بود و اختلاف آماری مشاهده شده نیز قابل ملاحظه نبود.

اکثریت بیماران (بیش از ۷۰٪ بیماران) از مصرف متفورمین (چه آریا و چه گلوکوزاژ) برای کنترل قند خون راضی بودند و از نظر میزان رضایتمندی بین دو گروه اختلاف آماری قابل ملاحظه ای وجود نداشت.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج فوق مشاهده می‌شود که از یکطرف اثربخشی متفورمین داخلی در کنترل قند و لیپیدهای سرم مشابه تولید خارجی بوده و همانند مشابه خارجی حداقل عوارض دارویی را دارد و از طرف دیگر امکان تهیه و دسترسی به متفورمین تولید داخل کشور برای بیماران راحت‌تر و با صرف هزینه کمتری می‌باشد. لذا بنظر می‌رسد که متفورمین داخلی جایگزین مناسبی برای گلوکوزاژ باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از زحمات خانم دکتر زهرا شعبان نژاد و آقای دکتر خلیلی‌فر و خانم‌ها افسانه وثوق، سرمه رئیس زاده، نسیم خالقیان و سایر پرسنل محترم مرکز تحقیقات غد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و نیز پرسنل محترم درمانگاه ابوذر به ویژه خانم دکتر ملکی مدیر فنی

گلوکاگون، روی هم رفته با کاهش گلیکوژنولیز و عملکرد کبدی آنزیم گلوکز -۶- فسفاتاز و مهار گلوکونئوژنز کبدی منجر به کاهش تولید گلوکز کبدی می‌شود، ۲- کاهش جذب گلوکز روده‌ای، ۳- افزایش حساسیت سلول‌های محیطی به انسولین و در نتیجه افزایش جذب و مصرف قند به داخل سلول‌های عضلانی و بافت محیطی [۱۹-۱۷]. متفورمین در کنترل قند خون بیماران چاق و نیز غیر چاق دیابتی اثرات فارماکولوژیکی موثری دارد [۲۰، ۲۱] و مصرف آن چه به صورت تک درمانی و یا ترکیب با سایر عوامل خوراکی پایین آورنده قند خون (نظیر سولفونیل اوره) گسترش یافته است. متفورمین همانند سولفونیل اوره‌ها، قند خون ناشتا را در حد 60 mg/dl و HbA1c را ۲-۱/۵٪ درصد کاهش می‌دهد [۶]. در مطالعه ما درمان ترکیبی گلی-بن‌کلامید با متفورمین، به ترتیب در گروه آریا و گلوکوزاژ به طور متوسط منجر به ۶۶-۶۰ میلی گرم در دسی لیتر کاهش در قند خون ناشتا و به ترتیب به میزان ۰/۱ افزایش و ۰/۶ کاهش در HbA1c شد و بین دو گروه اختلاف آماری قابل ملاحظه ای وجود نداشت. البته لازم به ذکر است که مدت مطالعه، ۱۲ هفته بود و بالطبع در صورتی که مطالعه در مدت زمان طولانی‌تر و با حجم نمونه بیشتری صورت می‌گرفت، نتایج مطلوب‌تری به دست می‌آمد.

از جمله اثرات مفید این دارو، کاهش لیپیدهای سرم و لیپوپروتئین‌ها در بیماران با زمینه مثبت و یا منفی دیابت می‌باشد که این اثر در سولفونیل اوره‌ها دیده نشده است [۲۲، ۱۸]. از آنجا که خطر بروز بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیابتی رو به افزایش است، بالطبع با کاهش همزمان قند و چربی در مصرف این دارو، نقش بالقوه‌ای در پیشگیری طولانی مدت در بیماری‌های قلبی - عروقی ایفا می‌شود [۲۳]. در مطالعه ما متفورمین آریا همانند متفورمین گلوکوزاژ موفق به کاهش و بهبودی وضعیت چربی‌های خون شد و اثری مشابه گلوکوزاژ بر کاهش وزن و BMI داشت (جدول ۳).

متفورمین نیز، مانند هر داروی دیگر، برخی عوارض جانبی دارد. عوارض اولیه درمان با متفورمین بطور شایع گوارشی (تهوع، استفراغ ۲۵/۵٪، اسهال ۵۳/۲٪، نفخ شکم

متفورمین داخلی و خارجی را تقبل نمودند، سپاسگزاری می‌نمایند.

درمانگاه که در اجرای بهینه این طرح نهایت همکاری را مبذول داشتند، همچنین کادر محترم شرکت داروسازی آریا که کلیه هزینه‌های این مطالعه و نیز تهیه قرص‌های

مآخذ

- Wynngaarden, Smith, Bennett. Cecil Text Book of Medicine. 19th edition. 1992; 1291-1310.
- لاریجانی باقر، ابوالحسنی فرید، مهاجری تهرانی محمد رضا، طباطبایی ملاذی عذرا، فراوانی دیابت در ایران در سال ۱۳۸۰. مجله دیابت و لیپید ایران، ۱۳۸۴، دوره ۳ (شماره ۴): ۷۵-۸۳.
- عزیزی، فریدون. اپیدمیولوژی دیابت در ایران. چکیده نامه سمینار افق‌های جدید در آموزش و درمان دیابت (۲۷-۲۶ اردیبهشت ماه ۱۳۸۰)، تهران، ایران، ۱۳۸۰: ۷-۹.
- Goshman L. Diabetes; New oral medications, new attitudes. *Journal of pharmacy society of Wisconsin* 1999 :22-30.
- Patient information: Glucophage and Glucophage XR. Bristol- Myers Squibb Company, princeton, NJ 08543 USA Revised July 2002, available in site: <http://www.fda.gov>.
- The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. American Diabetes Association. *Diabetes care* 1995; 18(11):1510-8.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346: 393-403.
- Bloomgarden ZT. Treatment of type 2 Diabetes: The American Association of Clinical Endocrinologists Meeting, May 2002 *Diabetes Care* 2002, 25:1644-9.
- Amos AF, MC Carty DI, Zimmer P. The rising global burden of Diabetes and its complications: estimates and projection to the year 2010. *Diabetes Med* 1997; 14: 81-5.
- Moon YS, Kashyap ML. Pharmacologic treatment of type 2 diabetic dyslipidemia. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1692-713.
- Ram Chandra A, Snehaltha C, Iath E, Vijay V, Viswanathan M. Rising prevalence of NIDDM in an urban population in India. *Diabetologia* 1997; 40: 232-7.
- Karronen M, Tuomilehto J, Libman I, Laprote R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 diabetes mellitus. World Health Organization. DIAMOND project Group. *Diabetologia* 1994; 36: 883-92.
- Olefsky JM, Kruszynska YT. Type 2 diabetes mellitus: etiology, pathogenesis and natural history in: De Groat LJ, Jameson JL. *Endocrinology*, Philadelphia, WB Saunders 2001:776-97.
- Brown JB, Pedula KL, Bakst AW: The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1873-80.
- لاریجانی باقر، طباطبایی عذرا: ارزیابی هزینه‌های اقتصادی دیابت ملتوس. *مجله طب جنوب*، ۱۳۸۰، شماره ۲: ۱۶۳-۱۵۷.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: for the UK Prospective Diabetes Study Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus; Progressive requirement for multiple therapies. (UKPDS49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
- Product information: Glucophage®, Glucophage®, XR. Bristol – Myers. Squibb. Princeton, NJ, 08543 USA revised 1/2001) reviewed June 2001, available in site: <http://www.chfpatients.com>.
- Campbell RK; White JR, Saulie BA. Metformin a new oral biguanide. *Clin Ther* 1996; 18: 360-71.
- Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycemic effect of metformin; therapeutic and cellular mechanism. *Drugs* 1999; 58 suppl 1: 31-9.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood – glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- Dunn CJ, Peters DH. Metformin, a review of pharmacological properties and therapeutic use in non -insulin – dependent diabetes mellitus. *Drug* 1995; 49: 721 – 49.
- Giugliano D, Rosa NDe, Maro GD, Marfella R, Acampora R, Buoninconti R, et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism and reduce blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes care* 1993; 16: 1387-90.
- Josephkutty S, potter JM. Comparison of tolbutamid and metformin in elderly diabetic patients. *Diabetic Med* 1990; 7: 510-4.

24. Scarpello JHB. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2001; 1: 28 – 36.
25. Rains SG, Wilson GA, Richmond W, Elkeles RS. The reduction of low density lipoprotein cholesterol by meformin is maintained with long - term therapy. *J R Soc Med* 1989; 82: 93 –4.