

بررسی اثربخشی مصرف سیمواستاتین همراه با فنوفیبرات بر یافته‌های اکوکاردیوگرافی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر و اختلال چربی خون: گزارش کوتاه

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۲/۱۸

زمینه و هدف: پروتکل‌های درمانی مختلفی جهت کاهش چربی خون به‌خصوص در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر پیشنهاد شده است. هدف از این مطالعه ارزیابی اثربخشی تجویز سیمواستاتین با و بدون فنوفیبرات در بیماران اختلال چربی خون و بیماران عروق کرونر بر اساس یافته‌های اکوکاردیوگرافی می‌باشد.

روش بررسی: یک کارآزمایی بالینی بر روی ۱۲۴ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان بقیه‌الله تهران طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۷ انجام شد. بیماران در گروه اول ۶۴ نفر، سیمواستاتین (۲۰mg)، فنوفیبرات (۲۰۰mg) روزانه، رژیم غذایی و فعالیت ورزشی و گروه دوم ۶۰ نفر، سیمواستاتین همراه رژیم فوق به مدت یک سال دریافت کردند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $54/3 \pm 6/5$ سال بود. در گروه اول نسبت به گروه دوم پروفایل چربی و میزان Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) تغییرات معنی‌داری داشت ($P < 0/05$) اما پارامترهای کارکرد دیاستولی تغییر معنی‌دار آماری نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان می‌دهد درمان یک‌ساله استاتین به‌همراه فنوفیبرات، علاوه بر بهبود موثر پروفایل‌های چربی خون، اثر مثبت روی LVEF و در نتیجه عملکرد بهتر قلبی را دارا می‌باشد.

کلمات کلیدی: بیماری عروق کرونر، افزایش چربی خون، سیمواستاتین، فنوفیبرات، اکوکاردیوگرافی.

رضا کرباسی افشار،^۱ آیت شهماری،^۱
نصرالله شفیقی،^۲ امین صبوری^{۳*}

۱- گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، پژوهشگاه دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بهداشت و تغذیه، پژوهشگاه دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، مرکز تحقیقات بهداشت و تغذیه، پژوهشگاه دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۶۰۰۶۷

E-mail: aminsaburi@yahoo.com

مقدمه

به اثرات مفید استاتین‌ها و فیبرات‌ها به‌خصوص روی ساختار و ایسکمی میوکارد وجود دارد. اثرات مفید روی ساختار میوکارد پس از درمان با استاتین در بیماران مختلف اکثراً در کاردیومیوپاتی‌های غیر ایسکمیک نشان داده شده است.^۱ به هر حال اثرات فیبرات‌ها روی ساختار میوکارد در بیماران با عروق کرونر و اختلال چربی خون در همراهی با سایر داروهای کاهنده پروفایل چربی به وضوح مشخص نیست. هدف از این مطالعه بررسی این موضوع است.

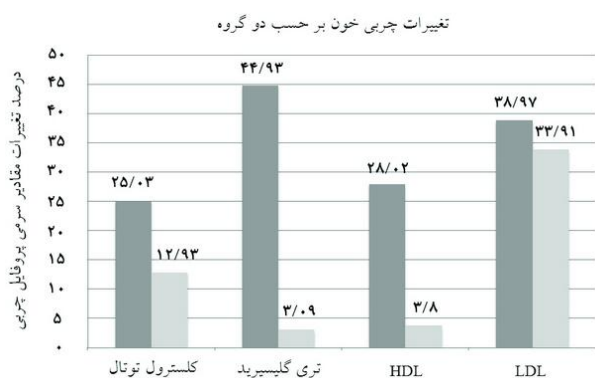
روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی در کلینیک قلب بیمارستان

بیماری عروق کرونر (Coronary Artery Disease, CAD) علت اصلی مرگ و میر و ناتوانی در بسیاری از کشورها می‌باشد.^۱ مطالعات اخیر بر اثر فاکتورهای مختلف مرتبط با ساختمان و عملکرد میوکارد بطن چپ روی حوادث ایسکمیک قلبی ثانویه به ضایعات عروق کرونری تاکید داشته‌اند که از آن جمله می‌توان به میزان چربی خون اشاره کرد.^{۲،۳} درمان کاهنده چربی با داروها می‌تواند وضعیت کلینیکی و پیش‌آگهی را اصلاح کند. از طرف دیگر به‌کار بردن داروهای ضد چربی می‌تواند شیوع سندرم‌های حاد کرونر، انفارکتوس میوکارد و آئزین صدری ناپایدار را کاهش دهد.^{۴،۵} در حال حاضر علاقه زیادی

یافته‌ها

میانگین سنی و نسبت جنس مذکر در بیماران گروه اول $52/8 \pm 4/7$ و $53/1$ ٪ و در گروه دوم $53/1 \pm 7/3$ و $53/3$ ٪ بوده است. اختلاف آماری معنی‌داری در مشخصات دموگرافیک پایه بین گروه‌ها وجود نداشت. در آخر دوره شش هفته‌ای درمان، در گروه اول و دوم فقط در 25 نفر (56/8٪) بیماران مقادیر مورد انتظار چربی به دست آمد که سیمواستاتین 20 mg/day را ادامه دادند. ولی در سایر بیماران دوز سیمواستاتین به 40 mg/day افزایش داده شد. در 19 بیمار (43/2٪) چون LDL به زیر 100 mg/dl پس از شش هفته نرسیده بود آنالیز آزمایشگاهی مجدداً تکرار شد. در آخر 12 هفته 4/5٪ از کل بیماران $LDL > 100 \text{ mg/dl}$ داشتند که دوز استاتین به 60 mg/day افزایش داده شد و مانند سایر بیماران تا 12 ماه ادامه داده شد. پروتکل درمانی 12 ماهه در گروه اول و دوم به ترتیب کلسترول توتال (Total cholesterol) را $25/3$ ٪ و $12/93$ ٪، LDL را $38/97$ ٪ و $33/91$ ٪، HDL را $28/02$ ٪ و $3/80$ ٪ و تری‌گلیسیرید را $44/93$ و $3/09$ ٪ تغییر داده است که این تغییرات در مورد کلسترول تام و LDL گروه اول با $P=0/01$ ، تری‌گلیسیرید و HDL را نیز در این گروه با $P=0/001$ از لحاظ آماری معنی‌دار است (نمودار- 1). در پایان 12 ماه پارامترهای کارکرد دیاستولی (Early/late; E/A, iso-volumetric relaxation time, early and late diastolic trans-mitral velocity) در دو گروه تغییر با



نمودار- 1: تغییرات مقادیر پروفایل چربی خون پایه و پس از 12 ماه درمان (اعداد بر اساس درصد)

HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, AST: Aspartate Transaminase, ALT: Alanine Transaminase.

بقیه‌الله تهران طی سال‌های 1389-1387 انجام شد. جمعا 124 بیمار با CAD و اختلال چربی خون وارد مطالعه شدند. پس از شش هفته درمان داروی کاهنده چربی خون بر اساس برنامه آموزش ملی چربی خون (National Cholesterol Education Program, NCEP) از انجمن قلب آمریکا بیماران مجدداً مورد بررسی قرار گرفتند.⁷

کرایتریاهای ورود این مطالعه شامل بیماران دارای CAD پایدار اثبات شده با $\geq 200 \text{ mg/dl}$ Total Cholesterol (TC)، $\geq 250 \text{ mg/dl}$ Triglycerides، و ترانس آمینازهای کبدی نرمال بوده است. هم‌چنین بیماران مبتلا به MI در شش ماه اخیر، نارسایی قلب مزمن (FC IINYHA و بالاتر)، بیماران درجه‌ای شدید، $(\text{Systolic Blood Pressure, SBP}) > 170 \text{ mmHg}$ (diastolic blood pressure) $> 100 \text{ mmHg}$ (pressure)، آریتمی، بیماری‌های کبدی- کلیوی و سرطانی از مطالعه خارج شدند. بیماران به‌صورت تصادفی در دو گروه انتخاب شدند. در گروه اول با قرص سیمواستاتین (Hakim Company, Iran) 20 mg/day به‌علاوه قرص فنوفیبرات (Sobhan Company, Iran) 200 mg/day همراه رژیم غذایی کم چربی و برنامه ورزشی و گروه دوم قرص سیمواستاتین 20 mg/day به‌علاوه رژیم غذایی کم چربی و برنامه ورزشی برای 12 ماه تحت درمان قرار گرفتند. شروع دوز سیمواستاتین 20 mg/day بود اما با توجه به این مطلب که هدف اول از این مطالعه کمک به بیماران در جهت بهبود پروفایل چربی خون و پس از آن بررسی هم‌خوانی این تغییرات با تغییرات سایر یافته‌های پاراکلینیک بوده است لذا اگر LDL هدف زیر 100 mg/dl در عرض شش هفته به دست نمی‌آمد، دوز سیمواستاتین به 40 mg/day و پس از شش هفته در صورت عدم پاسخ به 60 mg/kg بر اساس توصیه‌های ATP III افزایش داده می‌شد.⁸ در حین مطالعه همه بیماران رژیم استاندارد ضد پلاکت آسپیرین 80 mg/day ، بتابوکور، نیترات، بلوک کننده کانال کلسیمی را دریافت می‌کردند. بررسی‌ها انجام شده در پایه و در پایان مطالعه (پس از 12 ماه) شامل چک کامل طیف چربی (LDL، TG، HDL، Cholesterol)، ترانس آمینازهای کبدی، ECG و اکوکاردیوگرافی توسط یک متخصص واحد بوده است. این مطالعه پس از تایید در کمیته علمی و اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله اجرا گردید. آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست 16 با استفاده از تست‌ها آماری (Paired & independent t-test, McNemmar's test) انجام شد.

جدول-۱: کارکرد سیستولی و دیاستولی در دو گروه

شاخصه‌ها	گروه ۱		گروه ۲	
	اولیه	۱۲ ماهه	اولیه	۱۲ ماهه
کسر جهشی بطن چپ (%)	۵۹/۸±۸/۰۴	۶۲/۹±۴/۴۳	۶۱/۱±۳/۴	۶۰/۰۴±۶/۴
توده بطن چپ (گرم/مترمربع)	۷۷/۵±۹/۷	۷۴/۶±۱۰/۴	۷۷/۴±۱۲/۲	۸۰/۶±۱۳/۶*
نسبت E/A	۰/۹۷±۰/۲	۱±۰/۲۱	۰/۹۸±۰/۱۹	۰/۹۷±۰/۲۳
زمان شل‌شدگی ایزوولمیک (ثانیه)	۰/۰۸۸±۰/۰۲	۰/۰۸۹±۰/۰۱	۰/۰۹۰±۰/۰۲	۰/۰۹۲±۰/۰۱

اعداد بر اساس Mean±SD بیان شده‌اند. * P<۰/۰۵, Unpaired and paired student's test. E= early diastolic transmitral velocity, A= late diastolic transmitral velocity.

اهمیت آماری نداشت (جدول-۱). اما در گروه یک افزایش آماری معنی‌داری در کسر جهشی بطن چپ (LVEF) نشان داده شد (P<۰/۰۱) که در گروه دوم تغییری معنی‌دار در این متغیر مشاهده نشد. توده بطن چپ LV index mass در ۱۲ ماه در گروه دوم از ۷۷/۴±۱۲/۲ به ۸۰/۶±۱۳/۶ تغییر یافت (P<۰/۰۵) در حالی‌که در گروه یک تغییر آماری نشان نمی‌دهد.

بحث

در مطالعه حاضر مشاهده شد که علاوه بر تاثیر بر روی بهبود پروفایل چربی، بیمارانی که سیمواستاتین به‌علاوه فنوفیبرات دریافت کردند کسر جهشی بطن چپ افزایش یافته داشته در حالی‌که بیمارانی که رژیم استاتین تنها دریافت کرده‌اند افزایش در سایز و مقدار عضلانی بطن چپ نشان دادند.^۹ این نتایج ممکن است به‌دلیل پیشگیری از تغییرات در ساختمان میوکارد در گروه درمان ترکیبی با فنوفیبرات باشد. در مطالعات گذشته تاکید بر استفاده موثر و کم‌خطر از درمان ترکیبی یک استاتین با یک فیبرات در درمان هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسیریدمی ترکیبی شده است^{۱۱،۱۲} که این پروتکل هم‌اکنون به عنوان پروتکلی مورد توافق در درمان این بیماران درآمده است ولی هم‌چنان اثربخشی این پروتکل بر روی عملکرد قلبی علاوه بر تاثیر بر روی پروفایل چربی به صورت کامل و واضح مشخص نشده است.^{۱۳،۱۴} در مقایسه با استاتین‌ها، تاثیر فیبرات‌ها در افزایش HDL و کاهش تری‌گلیسیرید است. این عوامل ممکن است در افزایش HDL که مکانیسم اثرشان از طریق فعال کردن لیپوپروتئین

لیپاز پلاسمایی است بسیار موثر باشد.^{۱۴} سطوح افزایش یافته LDL و TG باعث اختلال فعالیت اندوتلیال شده و انقباض شریان‌های کرونری را سبب می‌شود.^{۱۵} بنابراین کاهش هم‌زمان LDL و TG و افزایش HDL فعالیت اندوتلیال را بهتر اصلاح کرده و از انقباض کرونری پیشگیری می‌کند^{۱۶} از طرف دیگر احتمالاً کاهش ایسکمی میوکارد به‌دلیل تغییرات و کاهش چربی‌های خون نیست. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که فیبرات‌ها و استاتین‌ها از روش‌های مختلفی قادر به تنظیم التهاب‌های دیواره عروق و افزایش عروق‌سازی جدید هستند.^{۱۷} اثرات آنتی‌ایسکمی درمان دارویی ممکن است شامل تاثیر پیچیده بر پروسه پلاک‌سازی، عملکرد آندوتلیال، پایداری پلاک، عملکرد ضد التهابی، ضد انعقادی و آنتی‌آریتمی است. از جانب دیگر نقش ضد التهابی استاتین‌ها روز به روز بارزتر می‌شود و با توجه به این مطلب که روند ایسکمی قلبی نیز نوعی روند التهابی است، ارزش استاتین‌ها در عملکرد و بقا بافت ایسکمیک قلبی روشن‌تر می‌شود اما هم‌چنان تاثیر فیبرات‌ها (بر خلاف استاتین‌ها) در کنترل التهاب مشخص نشده و مطالعاتی بر این عقیده‌اند که فیبرات‌ها نقشی موثر بر التهاب و فاکتورهای التهابی سیستمیک و موضعی ندارند.^{۱۸}

در مجموع با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد درمان با استاتین به‌علاوه فیبرات در بیماران با CAD و اختلال چربی در اصلاح ساختار میوکارد موثر است. محدودیت مطالعه ما شامل نبود یافته‌های آنژیوگرافیک و تغییرات آن برای اثبات قطعی ارتباط تغییرات آزمایشگاهی و عملکرد قلبی در بیماران بود که پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آینده این بررسی نیز به عنوان یافته‌های تکمیلی مورد ارزیابی قرار گیرد.

اکوکاردیوگرافیک و تست ورزش در بیماران مبتلا به اختلالات چربی خون و بیماری عروق کرونر قبل و بعد از درمان با سیمواستاتین و فنوفیبرات" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۹۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) انجام شده است.

سپاسگزاری: نویسندگان از کلیه همکاران درمانگاه قلب بیمارستان بقیه‌الله (عج) که در انجام این طرح همکاری داشته‌اند به خصوص دکتر حامد مقدم‌منش تشکر می‌نمایند. این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی،

References

1. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, et al. Impact of early statin initiation on secondary prevention in Japanese patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2011;57(2):172-80.
2. Campbell DJ, Somaratne JB, Jenkins AJ, Prior DL, Yii M, Kenny JF, et al. Impact of type 2 diabetes and the metabolic syndrome on myocardial structure and microvasculature of men with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:80.
3. Moyers B, Farzaneh-Far R, Harris WS, Garg S, Na B, Whooley MA. Relation of whole blood n-3 fatty acid levels to exercise parameters in patients with stable coronary artery disease (from the heart and soul study). *Am J Cardiol* 2011;107(8):1149-54.
4. Kerimkulova A, Noruzbaeva A, Lunegova O, Gotfrid I, Mirrakhimov A, Davydova N, et al. Influence of one-year treatment with lovastatin on myocardial remodeling and ischemia in patients with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11(1):16-21.
5. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(5):640-51.
6. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108(7):839-43.
7. Lieberman JA, Hammond FM, Barringer TA, Norton HJ, Goff DC Jr, Bockenek WL, et al. Comparison of coronary artery calcification scores and National Cholesterol Education program guidelines for coronary heart disease risk assessment and treatment paradigms in individuals with chronic traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2011;34(2):233-40.
8. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
9. Möhlenkamp S, Lehmann N, Schermund A, Roggenbuck U, Moebus S, Dragano N, et al. Association of exercise capacity and the heart rate profile during exercise stress testing with subclinical coronary atherosclerosis: data from the Heinz Nixdorf Recall study. *Clin Res Cardiol* 2009;98(10):665-76.
10. Zeman M, Zák A, Vecka M, Romaniv S. Long-term hypolipidemic treatment of mixed hyperlipidemia with a combination of statins and fibrates. *Cas Lek Cesk* 2003;142(8):500-4.
11. Klosiewicz-Latoszek L, Szostak WB, Grzybowska B, Białobrzaska-Paluszkievicz J, Wiśniewska B, Stolarska I. Comparison of combined statin-fibrate treatment to monotherapy in patients with mixed hyperlipidemia. *Kardiologia Pol* 2004;60(6):567-77.
12. Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Wray R, Schacter M, Cramb R, Simpson WG, et al. Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review. *Curr Med Res Opin* 2003;19(3):155-68.
13. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998;81(4A):60B-65B.
14. Mital S, Liao JK. Statins and the myocardium. *Semin Vasc Med* 2004;4(4):377-84.
15. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996;93(9):1647-50.
16. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332(8):481-7.
17. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk: Atorvastatin on Inflammatory Markers (AIM) study, a substudy of ACTFAST. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(1):168-74.
18. Polenova NV, Vaulin NA, Masenko VP, Iavelov IS, Gratsianskiĭ NA. Rosuvastatin and fenofibrate in patients with diabetes and low high density lipoprotein cholesterol: comparison of changes of lipid levels and some markers of inflammation. *Kardiologiya* 2009;49(2):9-14.

Effects of simvastatin with or without fenofibrate on echocardiographic findings of patients with coronary artery disease and dyslipidemia: a brief report

Abstract

Received: March 12, 2012 Accepted: April 22, 2012

Reza Karbasi-Afshar M.D.¹
Ayat Shahmari M.D.¹
Nasrollah Shafiqhi M.D.²
Amin Saburi M.D.^{3*}

1- Department of Cardiology,
Faculty of Medicine, Baqiyatallah
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Chemical Injuries Research
Center, Baqiyatallah University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Health Research Center,
Baqiyatallah University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

Background: Various therapeutic protocols have been recommended for treating dyslipidemia, particularly in patients with coronary artery disease. The purpose of this study was to assess the efficacy of statin use with or without fenofibrate on echocardiographic findings of patients with coronary artery disease and dyslipidemia.

Methods: This clinical trial was conducted on 124 patients with coronary artery disease and dyslipidemia in Baqiyatallah Hospital in Tehran, Iran during 2008 to 2010. The first group of patients (64) received simvastatin (20 mg) and fenofibrate (200 mg) with low lipid diet and exercise while the second group (60) only received simvastatin with low lipid diet and exercise for one year.

Results: The mean age of the participants was 54.3±6.5 years. The first group showed significant changes in lipid profile and left ventricular ejection fraction (LVEF), (P<0.05). Left ventricular diastolic function parameters showed no significant changes in both groups upon 12 months of treatment.

Conclusion: The results of this study show, one-year treatment by simvastatin and fenofibrate can be effective on lipid profiles, and improve LVEF with resultant positive effect on heart function.

Keywords: coronary artery disease, dyslipidemia, echocardiography, fenofibrate, simvastatin.

* Corresponding author: Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Mollasadra St., Vanak Sq., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88600067
E-mail: aminsaburi@yahoo.com