

مقایسه‌ی تاثیر متفورمین ژنریک تولید شرکت داخلی با نمونه‌ی غیرژنریک تولید شرکت خارجی

دکتر مجید ولی‌زاده^۱، دکتر سهیلا ولی‌زاده^۲، دکتر سعیده مظلوم‌زاده^۳، دکتر حمیدرضا امیرمقدمی^۴، دکتر محمدرضا جعفری^۵

نویسنده‌ی مسئول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز آموزشی درمانی حضرت ولیعصر (عج)، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک mvalizadeh47@yahoo.com

دریافت: ۸۹/۱/۱۶ پذیرش: ۸۹/۶/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: متفورمین، دارویی پر مصرف در کنترل قند خون بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به شمار می‌رود. انواع متفاوتی از این دارو در کشور در دسترس است که در مورد اثربخشی نمونه‌های تولید داخل نسبت به مشابه خارجی تردید وجود دارد. در طی یک کارآزمایی بالینی، ما به مقایسه‌ی میزان اثر بخشی و عوارض جانبی متفورمین تولیدی دو شرکت داخلی (ایرانی) و خارجی (کانادایی) در درمان بیماران مبتلا به دیابت پرداختیم.

روش بررسی: در یک کارآزمایی متقاطع دو سو کور تصادفی، تعداد ۱۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند، ابتدا به مدت شش هفته تحت درمان با متفورمین تولیدی شرکت داخلی با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز قرار گرفتند. پس از دو هفته دوره‌ی پاکسازی به مدت ۶ هفته دیگر درمان با نوع دیگر متفورمین ادامه یافت. سطح قند خون ناشتا (FBS)، درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)، شاخص‌های چربی سرم (LDL, HDL, TG, Chol)، وزن و شاخص توده‌ی بدنی (BMI) بیماران قبل و بعد از هر دوره درمان اندازه‌گیری شد. نتایج حاصله با استفاده از آزمون‌های تی جفت، تی مستقل با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: تعداد ۱۸ زن ۳۲ تا ۶۲ ساله (میانگین سن: $46/18 \pm 11/2$ سال) در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. هر دو نوع متفورمین مورد مطالعه دارای اثرات درمانی یکسانی بر روی سطح قند خون ناشتا، درصد هموگلوبین گلیکوزیله، شاخص‌های چربی سرم (به جز HDL) و شاخص توده‌ی بدنی بیماران بودند. به علاوه، هیچ‌گونه اختلاف معناداری بین آن‌ها از نظر میزان فراوانی بروز عوارض جانبی مشاهده نشد. البته حجم نمونه برای بررسی عوارض جانبی کم بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات درمانی سودمند، عوارض جانبی اندک، و هزینه‌ی درمانی پایین متفورمین تولید شده توسط شرکت داخلی، استفاده از این دارو یک انتخاب مناسب برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد و نمونه‌ی غیر ژنریک مزیتی نسبت به آن ندارد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، متفورمین، ژنریک، اثربخشی، عوارض

۱- فوق تخصص بیماری‌های غدد و متابولیسم، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- متخصص بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- دکترای تخصصی اپیدمیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۴- دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۵- دکترای تخصصی فارماکولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

مقدمه

کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته، همگی در حال تجربه‌ی اپیدمی دیابت، به ویژه اپیدمی دیابت تیپ ۲ می‌باشند (۱). میزان شیوع و بروز این بیماری در اغلب کشورها همچنان بدون توقف در حال افزایش است (۲). تعداد افراد مبتلا به دیابت از ۱۱۸ میلیون نفر در سال ۱۹۹۵ به ۲۲۰ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ و ۳۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۵ خواهد رسید (۳ و ۴). در حد فاصل سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۰، میزان شیوع کلی دیابت به میزان ۵۵ درصد افزایش یافته و از ۲/۱ درصد به ۳/۲ درصد خواهد رسید (۳). اکثر این افراد مبتلا به دیابت تیپ ۲ خواهند بود (۵). شیوع دیابت نوع ۲ در ایران در حدود ۳ تا ۳ میلیون نفر برآورد شده است (۶). نتایج مطالعات و بررسی‌های متعدد نشان داده است که هیپرگلیسمی با گذشت زمان اثرات سوئی بر روی عروق کوچک (نوروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی) و عروق بزرگ (قلبی و مغزی) ایجاد می‌کند و کنترل سطح قند خون این بیماران در محدوده‌ی درمانی مورد نظر، نقش به‌سزایی در تاخیر بروز مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از دیابت دارد (۷ و ۸). از این‌رو هدف اصلی تمام درمان‌های ضد دیابتی بهبود کنترل سطح گلوکز خون به منظور حفظ و نگهداری سلامت فرد و کاهش عوارض بالقوه دیابت می‌باشد (۹). رعایت رژیم غذایی و ورزش، کلید همه رژیم‌های ضد دیابتی می‌باشند، اما این دو به تنهایی برای دستیابی به یک سطح مطلوب کنترل گلوکز ناکافی بوده، استفاده از دارو اغلب ضروری می‌باشد (۱۰-۱۲). 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 (۱۳). بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ معمولاً توسط عوامل خوراکی کاهش‌دهنده‌ی قند خون نظیر سولفونیل اوره و یا بی‌گوانیدها درمان می‌شوند (۱۴). متفورمین از جمله بی‌گوانیدهای مورد استفاده برای کنترل قند خون می‌باشد. مصرف متفورمین در سال ۱۹۹۴ به

وسیله‌ی FDA مورد تصویب قرار گرفت و امروزه از طرف اکثر محققین به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مطرح می‌باشد (۱۳). با توجه به کاربرد روزافزون متفورمین در درمان و پیشگیری دیابت در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، چه به صورت تک‌دارویی و چه به همراه سایر داروهای کاهنده‌ی قندخون، امروزه این دارو در کشور ما نیز به‌وفور تجویز می‌شود. اما دارو توسط شرکت‌های دارویی مختلف (ژنریک و غیر ژنریک) تولید و در سراسر کشور عرضه می‌شود. فراوان‌ترین نوع غیرژنریک در حال حاضر ساخت شرکت Apotex کانادا می‌باشد، که علاوه بر بالاتر بودن قابل توجه قیمت، متفورمین خارجی در مقایسه با نمونه داخلی، متفورمین غیرژنریک پوشش بیمه‌ای نیز ندارد. در مورد کارایی و عوارض آن نسبت به متفورمین تولید داخل کشور نظرات مختلفی وجود دارد که تاکنون طی یک پروسه تحقیقی مستدل بررسی نشده است و اظهار نظرها بیشتر بر پایه‌ی تجربیات شخصی متخصصین می‌باشد. البته در گذشته اثربخشی نوعی از متفورمین غیر ژنریک با نام تجاری گلوکوفاز با متفورمین ژنریک ساخت شرکت آریا مقایسه شده که تفاوت چندانی بین آن‌ها مشاهده نشده است (۱۵). ولی در حال حاضر گلوکوفاز کمتر از آپومتفورمین در دسترس است و تجویز می‌شود. با توجه به ملاحظات فوق هدف از مطالعه‌ی اخیر بررسی اثربخشی متفورمین (ساخت شرکت پارس مینو) و غیر ژنریک (ساخت شرکت Apotex کانادا) روی سطح قند خون و لیپیدهای سرم و مقایسه‌ی عوارض آنها بود.

روش بررسی

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی به روش متقاطع است که با کد NCT01228240 در www.irct.ir ثبت شده است و در سال ۱۳۸۸ در بیماران سرپایی مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) زنجان

تجویزی در هر دو گروه مورد مطالعه، ۵۰۰ mg به صورت دو بار در روز (پس از صرف صبحانه و شام) بود. در موارد بروز عوارض گوارشی و عدم تحمل، دارو قطع شده و بیمار از مطالعه خارج گردید. پس از گذشت ۶ هفته از شروع درمان، مجدداً وزن بیمار به همراه سطح قند خون ناشتا (FBS)، درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) و سطح شاخص‌های چربی سرم (LDL، HDL، TG، Chol) اندازه‌گیری شد. در پایان مدت مصرف، از بیماران در مورد عوارض جانبی دارو سوال شد. به علاوه، یک شماره تلفن در اختیار بیماران مورد مطالعه گذاشته شد تا در صورت بروز هر گونه عارضه‌ای در طی دوره‌ی مصرف دارو، پژوهشگر را در جریان قرار دهند. سپس یک دوره‌ی پاکسازی (Wash Out Period) به مدت ۲ هفته برای بیماران در نظر گرفته شد. پس از طی این دوره، ابتدا قند خون ناشتای بیماران اندازه‌گیری شد و سپس آن دسته از بیمارانی که پیش از این متفورمین ژنریک (ساخت شرکت پارس مینو) دریافت کرده بودند، به مدت ۶ هفته دیگر تحت درمان با متفورمین غیر ژنریک (ساخت شرکت Apotex کانادا)، به میزان ۵۰۰ mg به صورت دو بار در روز (پس از صرف صبحانه و شام) قرار گرفتند و بالعکس. در پایان دوره، مجدداً وزن بیمار به همراه سطح قند خون ناشتا (FBS)، درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) و سطح شاخص‌های چربی سرم (LDL، HDL، TG، Chol) اندازه‌گیری شدند. بررسی قند خون به روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون، بررسی هموگلوبین گلیکوزیله به روش Boronate Affinity و با استفاده از کیت Nycocard و اندازه‌گیری کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL با روش آنزیماتیک انجام شد. CV تمام روش‌های فوق (درون آزمون و برون آزمون) کمتر از ۵ درصد بود. کلیه‌ی اطلاعات لازم برای اجرای طرح، پس از گردآوری، وارد رایانه شده، با استفاده از آزمون‌های پارامتری تی مستقل (Independent Sample T Test) و تی جفت

انجام گرفته است. نمونه‌گیری به روش نمونه‌گیری آسان از بیماران واجد شرایط و تا دستیابی به حجم نمونه مورد نظر که با توجه به نوع مطالعه و محاسبات صورت گرفته، حداقل ۹ نفر در هر گروه و در مجموع ۱۸ نفر برآورد شده بود، صورت گرفت. با پیش بینی ریزش بیماران ۵ نفر بیشتر از حجم نمونه برآورد شده وارد مطالعه شدند. آن دسته از بیماران مبتلا دیابت نوع ۲ که شرایط زیر را داشتند، پس از انجام مشاوره‌ی تغذیه و توصیه به رعایت رژیم غذایی و افزایش فعالیت فیزیکی در طی درمان در صورت تمایل به همکاری و امضای فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی، وارد مطالعه شدند. ابتدا به هیپرگلیسمی خفیف (۱۲۶ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر FBS: عدم سابقه‌ی مصرف داروهای خانواده بی‌گوانید، کاندید بودن برای دریافت داروهای خانواده بی‌گوانید و عدم وجود موارد منع مصرف دارو از شرایط ورود به مطالعه بود. بیماران با شرایط ذیل یعنی $BMI < 20$ ، وجود نارسایی کلیوی ($1/5$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر $Cr >$ در مردان و $1/4$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر $Cr >$ در زنان)، کاهش اخیر و شدید وزن، سن بالای ۸۰ سال، بیماران مستعد به اسیدوز لاکتیک مثل مبتلایان به بیماری‌های کبدی، بیماری‌های قلبی (نارسایی قلبی و انفارکتوس حاد میوکارد)، عفونت‌های شدید، ترومای شدید، دهیدراتاسیون، سوختگی شدید، کوما‌ی هیپراسمولار غیر کتون‌ی و الکلیسم از مطالعه خارج شدند. پس از ثبت مشخصات دموگرافیک (سن، جنس، وزن، قد)، مدت زمان ابتلای به دیابت و نتایج آزمایشات اولیه شامل سطح قند خون ناشتا (FBS)، درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) و سطح شاخص‌های چربی سرم (LDL، HDL، TG، Chol) در پرسشنامه‌های مربوطه، بیماران در دو گروه یکسان‌سازی (Match) شدند. این دو گروه به صورت تصادفی تحت درمان با متفورمین ژنریک (ساخت شرکت پارس مینو) و یا غیر ژنریک (ساخت شرکت Apotex کانادا) در بسته‌بندی مشابه به صورت دو سوکور قرار گرفتند. دوز متفورمین

نسبت اندازه‌ی دور کمر به دور باسن (W/H Ratio) و مدت زمان ابتلای به دیابت، قندخون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بیماران دو گروه پارس - آپو و آپو - پارس وجود نداشت (در همه موارد $P > 0/05$). این مطلب در مورد چربی‌های خون نیز صادق بود (اطلاعات آورده نشده است). مقایسه‌ی بین میانگین سطح قند خون ناشتا (FBS) ابتدایی و انتهایی بیماران گروه پارس - آپو در پایان هر یک از دوره‌های شش هفته‌ای درمان حاکی از عدم تاثیر معنادار مصرف متفورمین تولید شده توسط شرکت‌های پارس مینو و نیز Apotex بر روی سطح قند خون ناشتای بیماران این گروه بود (به ترتیب $P = 0/27$ و $P = 0/14$), (جدول ۲).

(Paired Sample T Test) و آزمون‌های غیر پارامتری برحسب نوع متغیر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. لازم به ذکر است که $P < 0/05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جریان این کارآزمایی بالینی تعداد ۱۸ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ با میانگین سن $46/8 \pm 8/2$ سال (با دامنه‌ی ۳۲ تا ۶۲ سال) در قالب دو گروه ۹ نفره پارس - آپو و آپو - پارس مورد ارزیابی قرار گرفتند. همانطوری که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، در ابتدای مطالعه، هیچگونه اختلاف آماری معناداری بین میانگین سن، وزن، قد، شاخص توده‌ی بدنی (BMI)،

جدول ۱: مقایسه‌ی بین میانگین متغیرهای مورد مطالعه در شروع کارآزمایی بالینی در دو گروه پارس - آپو و آپو - پارس.

P-Value	گروه‌بندی بیماران*		متغیرهای مورد مطالعه
	۲ - آپو - پارس	۱ - پارس - آپو	
0/8	$46/8 \pm 7/25$	$45/9 \pm 9/8$	سن (سال)
0/3	$74/5 \pm 11/9$	$69/6 \pm 6/9$	وزن (Kg)
0/8	$155 \pm 5/8$	$150/44 \pm 6/08$	قد (cm)
0/4	$31/2 \pm 4/2$	$29/6 \pm 3/7$	نمایه‌ی توده بدنی (Kg/m^2)
0/4	$0/91 \pm 0/07$	$0/89 \pm 0/06$	نسبت دور کمر به دور باسن
0/7	$1 \pm 2/64$	$1/3 \pm 1/64$	مدت ابتلا به دیابت (سال)
0/7	$154/6 \pm 25$	$165/11 \pm 68/6$	قند خون ناشتا (mg/dL)
0/8	$7/2 \pm 1/53$	$7/4 \pm 1/3$	هموگلوبین گلیکوزیله (%)

* مقادیر به صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شده است.

جدول ۲: مقایسه‌ی بین میانگین سطح قند خون ناشتای (FBS) سرم بیماران گروه ۱ (پارس - آپو)

قبل و بعد از مصرف متفورمین به تفکیک دوره‌ی درمان.

P-Value	*%	سطح قند خون ناشتا (mg/dL)*		دوره‌ی درمان (نوع متفورمین دریافتی)
		قبل از مصرف (ابتدا)	بعد از مصرف (انتها)	
0/27	$8/1 \pm 31/1$	$150/3 \pm 60/1$	$170 \pm 71/6$	اول (پارس مینو)
0/14	$13/9 \pm 16/3$	$130/7 \pm 27/7$	$173/1 \pm 72/8$	دوم (Apotex)

• مقادیر به صورت انحراف معیار \pm میانگین ارائه شده است.

ابتدای دوره‌ی درمان مشاهده نشد ($P=0/16$). در پایان دوره‌ی شش هفته‌ای دوم درمان با متفورمین تولید شده توسط شرکت پارس مینو، میانگین درصد هموگلوبین گلیکوزیله ($HbA1c$) سرم بیماران در مقایسه با ابتدای دوره‌ی درمان به طور معناداری کاهش نیافته بود ($P=0/13$)، (جدول ۴). نتایج مقایسه‌ی بین میانگین سطح شاخص‌های چربی سرم (کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL و LDL) ابتدایی و انتهایی بیماران دو گروه در پایان هر یک از دوره‌های شش هفته‌ای درمان به استثنای افزایش معنادار میانگین سطح سرمی HDL در پایان دوره‌ی اول درمان بیماران گروه اول (پارس - آپو) با متفورمین تولید شده توسط شرکت پارس مینو حاکی از عدم تاثیر معنادار داروها بر روی سطح شاخص‌های چربی بود (اطلاعات آورده نشده است). بر پایه‌ی یافته‌های این مطالعه، هیچگونه اختلاف آماری معناداری بین میانگین شاخص توده‌ی بدنی (BMI) ابتدایی و انتهایی بیماران هر یک از دو گروه در پایان هر یک از دو دوره‌ی شش هفته‌ای اول و دوم درمان با متفورمین تولید شده توسط شرکت‌های دارویی داخلی و خارجی مشاهده نشد.

اما میانگین سطح قند خون ناشتا (FBS) انتهایی بیماران گروه آپو - پارس هم در پایان دوره شش هفته‌ای اول درمان با متفورمین تولید شده توسط شرکت Apotex و هم در پایان دوره شش هفته‌ای دوم درمان با متفورمین تولید شده توسط شرکت پارس مینو، در مقایسه با ابتدای دوره درمان به طور معناداری کاهش یافته بود (به ترتیب $P=0/04$ و $P=0/02$)، (جدول ۲). تغییرات میانگین قند خون بیماران هر دو گروه در شکل ۱ نمایش داده شده است. بر پایه‌ی یافته‌های این مطالعه، اختلاف آماری معناداری بین میانگین درصد هموگلوبین گلیکوزیله ($HbA1c$) ابتدایی و انتهایی بیماران گروه پارس - آپو در پایان هر یک از دو دوره‌ی شش هفته‌ای اول و دوم درمان با متفورمین تولید شده توسط شرکت‌های پارس مینو و نیز Apotex فقط در انتهای دوره دوم مشاهده شد. (به ترتیب $P=0/08$ و $P=0/06$)، (جدول ۳). همچنین، در پایان دوره‌ی شش هفته‌ای اول درمان با متفورمین تولید شده توسط شرکت Apotex، کاهش معناداری در میانگین درصد هموگلوبین گلیکوزیله ($HbA1c$) انتهایی بیماران گروه آپو - پارس در مقایسه با

جدول ۳. مقایسه‌ی بین میانگین سطح قند خون ناشتای (FBS) سرم بیماران گروه ۲ (آپو - پارس)

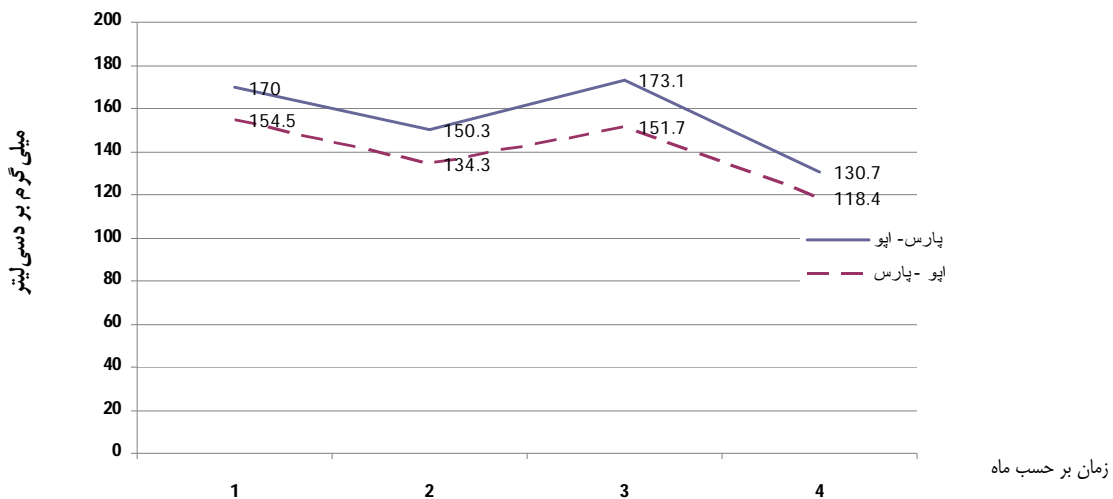
قبل و بعد از مصرف متفورمین به تفکیک دوره‌ی درمان.

P-Value	سطح قند خون ناشتا (mg/dL) *		دوره‌ی درمان (نوع متفورمین دریافتی)
	در صد کاهش قند خون ناشتا	%*	
0/04	۱۶/۵±۳۱/۱	۱۳۴/۳±۴۱/۹	اول (Apotex)
0/02	۱۹±۱۷/۶	۱۱۸/۴±۳۰/۸	دوم (پارس مینو)

* مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین ارائه شده است.

جدول ۴. مقایسه‌ی تغییرات میانگین $HbA1c$ در دو گروه مورد مطالعه

P-Value	دوره‌ی دوم درمان		P-Value	دوره‌ی اول درمان		متغیر
	انتهای	ابتدا		انتهای	ابتدا	
0/06	۶/۹±۰/۹	۷/۵۳±۱/۱	0/8	۷/۵۳±۱/۱	۷/۴۶±۱/۳	$HbA1c$ گروه اول (پارس - آپو)
0/13	۶/۴±۰/۹	۶/۸±۱/۳	0/16	۶/۸±۳۱	۷/۳±۱/۵	$HbA1c$ گروه دوم (آپو - پارس)



نمودار ۱: مقایسه‌ی بین میانگین قند خون ناشتای دو گروه در طول مطالعه

متفورمین، استفاده از این دارو چه به صورت تک درمانی و یا به همراه سایر عوامل خوراکی کاهنده‌ی قند خون (نظیر سولفونیل‌اوره‌ها) گسترش یافته است. متفورمین همانند داروهای گروه سولفونیل‌اوره، قند خون ناشتا را در حد ۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) را ۱/۵ تا ۲ درصد کاهش می‌دهد (۱۶). بر طبق یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، هر دو نوع متفورمین تولید شده توسط شرکت‌های پارس مینو و Apotex، اثرات درمانی نسبتاً یکسانی بر روی کنترل قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)، شاخص‌های چربی سرم (LDL، HDL، TG، Chol) و شاخص توده‌ی بدنی (BMI) بیماران داشته، و از نظر میزان تاثیر، اختلاف معناداری با یکدیگر نداشتند. به علاوه، میزان و نوع عوارض دارویی ناشی از هر دو دارو نیز یکسان بود. بر پایه‌ی نتایج مطالعه‌ی ما، ۶ هفته مصرف متفورمین تولید شده توسط شرکت‌های پارس مینو و Apotex، به ترتیب منجر به ۱۴/۶ و ۳۴/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش در سطح قند خون ناشتا بیماران مورد مطالعه شد. با وجود کاهش سطح قند خون ناشتا در هر دو گروه تفاوت موجود بین میانگین میزان کاهش

در مجموع ۴ نفر (۲۲/۲ درصد) از بیماران مورد مطالعه به دنبال مصرف متفورمین تولید شده توسط شرکت پارس مینو و ۴ نفر (۲۲/۲ درصد) نیز به دنبال مصرف متفورمین تولید شده توسط شرکت Apotex دچار عوارض خفیف دارویی شدند که با توجه به خفیف بودن عوارض این افراد در مطالعه باقی ماندند. عوارض گزارش شده توسط بیماران هر دو گروه شامل درد شکم، تهوع و سرگیجه بود.

بحث

متفورمین یک بی‌گوانید مشتق از گوانیدین و یک داروی خوراکی کاهنده‌ی قند خون است که امروزه از طرف اکثر محققین به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مطرح می‌باشد (۱۳). اثر این دارو بر روی قند خون ناشتا (FBS) و درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) مشابه با سایر عوامل خوراکی کاهنده‌ی قند خون می‌باشد (۱۶). به علاوه، کاهش یا تثبیت وزن، کاهش سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم و در نهایت کاهش سکنه‌های مغزی (۴۱ درصد) و حملات قلبی (۳۹ درصد) از ویژگی‌های خاص متفورمین می‌باشد (۱۷). با توجه به میزان اثربخشی

بودن دوره‌ی مصرف داروهای تجویزی، اندک بودن میانگین میزان کاهش سطح قند خون بیماران چندان دور از انتظار نبود و شاید همین موضوع، در کنار کم بودن تعداد نمونه‌های مورد مطالعه، عامل رد فرضیه‌ی مطالعه باشد. اگر چه مصرف متفورمین تولیدشده توسط شرکت‌های پارس مینو و Apotex، به ترتیب منجر به ۰/۱ درصد افزایش و ۰/۵ درصد کاهش در سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) بیماران مورد مطالعه شده بود، اما تنها کاهش مشاهده شده در گروه Apotex معنادار بود. به علاوه، با وجود اختلاف ۰/۶ درصدی موجود بین میانگین سطح هموگلوبین گلیکوزیله بیماران دو گروه، تفاوت معناداری بین تاثیر درمانی متفورمین تولیدی شرکت‌های پارس مینو و Apotex بر روی سطح هموگلوبین گلیکوزیله وجود نداشت. با توجه به زمان ۶ تا ۱۲ هفته‌ای لازم برای مشاهده‌ی تاثیرات داروهای کاهنده‌ی قند خون بر روی سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)، به نظر می‌رسد که عدم مشاهده‌ی کاهش ۱ تا ۲ درصدی مورد انتظار در میانگین سطح هموگلوبین گلیکوزیله بیماران به دنبال مصرف متفورمین (۲۷-۲۳) نیز ناشی از کوتاه بودن دوره‌ی مصرف دارو باشد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه‌ی اخیر نشان داد که میزان اثر بخشی متفورمین ژنریک (ساخت شرکت پارس مینو) در کنترل گلیسمیک، لیپیدهای سرم و شاخص توده‌ی بدنی (BMI) بیماران در کوتاه مدت مشابه نمونه‌ی غیر ژنریک (ساخت شرکت Apotex) بوده، همانند نمونه‌ی خارجی دارای حداقل عوارض جانبی می‌باشد. بدیهی است که با توجه به کوتاه بودن دوره‌ی مصرف دو دارو، قضاوت دقیق‌تر در خصوص موارد فوق منوط به ارزیابی تعداد بیشتری از نمونه‌ها در طی یک دوره‌ی زمانی طولانی‌تر می‌باشد.

(۱۹/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، از نظر آماری معنادار نبوده که این بر خلاف فرضیه مطالعه می‌باشد. بر اساس نتیجه‌ی مطالعه دیگری که تاثیر درمانی متفورمین ژنریک شرکت داروسازی آریا و متفورمین تجارتي شرکت مرک فرانسه با نام گلوکوفاز را بر روی قند خون و چربی‌های سرم مقایسه کرده بود، تفاوتی از نظر تاثیر و عوارض میان آن‌ها یافت نگردید (۱۵). همچنین مطالعه‌ی دیگری نیز که تفاوت انواع متفورمین‌های تجارتي در کشور استرالیا را از نظر میزان تاثیر مورد بررسی قرار داده بود، به نتایج مشابه دست یافته است (۱۸). از طرف دیگر مطالعه‌ی مجزا تاثیر قرص گلوکوفاز (ساخت کارخانه‌ی مرک) را با همان دارو از شرکت داروسازی افروز پاکستان مورد مقایسه داده بود که تاثیر درمانی و نیز عوارض آن‌ها نیز با یکدیگر مشابه بوده است (۱۹). ارزیابی هم‌سنگی زیستی (Bioequivalency) میان چندین نوع مختلف قرص متفورمین شامل گلوکوفاز (ساخت آلمان)، گلوکوفاز (ساخت فرانسه)، گلوکوفاز (ساخت استرالیا) و دیابکس (ساخت استرالیا) در یک مطالعه‌ی دیگر مورد مطالعه قرار گرفته است که نتایج آن‌ها نیز حاکی از یکسان بودن این مورد در میان تمام آن‌ها بوده است (۲۰). از طرف دیگر هیچ‌گونه مطالعه‌ای که نشان دهنده‌ی تفاوت میان انواع متفاوت متفورمین (اشکال تجارتي و ژنریک) باشد، در دسترس محققین قرار نگرفت. بنابراین به نظر می‌رسد، کیفیت متفورمین ژنریک تفاوتی با متفورمین‌های تجارتي ساخته شده توسط شرکت‌های داروسازی معتبر نداشته باشد، یا اینکه ممکن است فرایند ساخت دارو هیچ تاثیری در جذب متفورمین و به دنبال آن تاثیر درمانی آن نداشته باشد. اگر چه میزان کاهش میانگین قند خون ناشتای بیماران کمتر از حد مورد انتظار (۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) ذکر شده در برخی از مطالعات (۱۶) بود، اما در مجموع، این یافته با نتایج سایر مطالعات صورت گرفته (۲۱ و ۲۲) در خصوص تاثیر این دارو در کاهش سطح قند خون ناشتا مطابقت داشت. البته با توجه به کوتاه

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه‌ی بیماران که در این مطالعه شرکت نمودند، همچنین از آقای دکتر حمیدرضا امیرمقدمی و پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر که در انجام

آزمایشات ما را یاری کردند، مراتب قدردانی خود را اعلام می‌نماید. همچنین محققین بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه به لحاظ حمایت‌های به‌عمل آمده تشکر می‌نمایند.

References

- 1- Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted. *J Intern Med.* 2000; 247: 301-10.
- 2- Simpson RW, Shaw JE, Zimmet PZ. The prevention of type 2 diabetes lifestyle change or pharmacotherapy? A challenge for the 21st century. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 59: 165-80.
- 3- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 1997; 14 Suppl 5: S1-85.
- 4- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21: 1414-31.
- 5- Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research and care. *Diabetologia.* 1999; 42: 499-518.
- 6- Larijani B, Abolhasani F, Mohajeri-Tehrani MR, Tabtabaie O. Prevalence of diabetes mellitus in iran in 2000. *Iran J Diabetes Lipid Disorders.* 2005; 4: 75-83.
- 7- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principle of Internal Medicine.* McGraw-Hill; New York: 2005.
- 8- Harris Mi, Flegal KM, Cowie CC, *et al.* Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care.* 1998; 21: 518-24.
- 9- Halimi S, Le Berre MA, Grange V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 50: 49-56.
- 10- Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, *et al.* Diabetes intervention study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care.* 1991; 14: 308-17.
- 11- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, *et al.* Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the diabetes intervention study, 11-year followup. *Diabetologia.* 1996; 39: 1577-83.
- 12- UK Prospective Diabetes Study Group, UK prospective diabetes study 16: overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995; 44: 1249-58.
- 13- Goshman L. Diabetes; New oral medications, new attitudes. *J Pharm Soc Wis.* 1999; 162: 22-30.
- 14- Sangiorgio L, Attardo T, Condorelli L,

- Lunetta M. Effects of the treatment with acarbose in elderly overweight type 2 diabetic patients in poor glycemic control with oral hypoglycemic agents or insulin. *Arch Gerontol Geriatr.* 2000; 31: 27-34.
- 15- Tabatabaei Malazy O, Heshmat R, Akhavan Hejazy SM, et al. Comparison of two types of metformin (Aria co. and Merck co) in type 2 diabetic patients: double blind randomized clinical trial. *Iran J Diabetes Lipid Disorders.* 2005; 5: 49-55.
- 16- American Diabetes Association. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care.* 1995; 18: 1510-8.
- 17- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
- 18- Kalisch LM, Roughead EE, Gilbert AL. Brand substitution or multiple switches per patient? An analysis of pharmaceutical brand substitution in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17: 620-5.
- 19- Ali O, Obaid R, Ahmed SW. Hypoglycemic potential of tablet Metformin 500 mg (Glucophage & Metphage): a pharmacological end point evaluation. *Pak J Pharm Sci.* 2003; 16: 29-41.
- 20- Vlahov V, Thyroff-Friesing U, Koytchev R, Bakracheva N, Gatchev E. Bioequivalence studies with metformin: comparability of reference tablets from different origins. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; 43: 457-62.
- 21- Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care.* 1996; 19: 920-6.
- 22- Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1344-50.
- 23- Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care.* 1996; 19: 64-6.
- 24- Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997; 103: 491-7.
- 25- Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care.* 1993; 16: 621-9.
- 26- Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med.* 1997; 103: 483-90.
- 27- 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.

The Efficacy and Complications of Metformin Produced by Iranian Co in Comparison with Canadian Co.

Valizadeh M¹, Valizadeh S¹, Mazlomzadeh S², Amirmoghaddami HR³, Jafari MR⁴

¹Dept. of Internal Medicine, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

²Dept. of Social Medicine, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

³ Vali-e-Asr Hospital, Zanjan university of Medical science, Zanjan, Iran

⁴ Dept. of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Corresponding Authors: Valizadeh M, Dept. of Internal Medicine, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Email: mvalizadeh47@yahoo.com

Received: 5 Apr 2010 **Accepted:** 7 Sep 2010

Background and Objective: Different pharmaceutical types of metformin are available for glycemetic control in type 2 diabetes mellitus. There is some doubt about the efficacy of metformin produced by domestic pharmaceutical companies. As a clinical trial, we compared the efficacy and complications of metformin produced by an Iranian company with metformin from a Canadian company in diabetic patients.

Materials and Methods: Eighteen eligible women (age range: 32-62 years) with type 2 diabetes received metformin (500 mg twice a day) either from Iranian company or from Canadian company each for 6 weeks period in a randomized, double blind, crossover study. Fasting blood sugar (FBS), HbA1C, lipid profile (Chol, TG, HDL, and LDL), weight, and BMI were assessed before and after each treatment phase. The results were compared with each other by paired sample T-test and Independent sample T-test.

Results: Each of the two pharmaceutical types of metformin had the same therapeutic effects on FBS, HbA1C, lipid profile (except for HDL) and BMI. In addition, there was no significant difference between them in side effects (22.2% in each group).

Conclusion: According to the beneficial therapeutic effects of Iranian metformin, lower side effects and low cost, in comparison to its Canadian type, it seems that using Iranian metformin would be a suitable choice for control of glycemetic patients. However, in this regard, further studies with greater samples are recommended.

Keywords: *Type 2 diabetes, Metformin, Efficacy, Complications*