

بررسی تأثیر داروی ازتیمیب بر پروفایل چربی و عملکرد کلیه در دریافت کنندگان پیوند کلیه

دکتر شهرزاد شهیدی^۱، دکتر مژگان عظیمی^۲، دکتر مرتضی محمدی^۳، مهندس اکبر حسن زاده^۴

چکیده

مقدمه: هیپرلیپیدمی در بیماران پیوند کلیه شایع است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر داروی ازتیمیب بر پروفایل چربی و عملکرد کلیه در بیماران پیوندی و بررسی عوارض این دارو در آنان بود.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی از آبان ماه ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۷ در یک مرکز خصوصی نفرولوژی در اصفهان انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، بیماران پیوند کلیه‌ی مراجعه کننده به این مرکز بودند (۴۵۰ نفر). بر اساس معیارهای ورود، ۷۸ نفر از بیماران انتخاب شدند و ازتیمیب به برنامه‌ی درمانی قبلی آن‌ها اضافه شد و بیماران در سه گروه قرار گرفتند. گروه E، فقط ازتیمیب، گروه ES ازتیمیب و استاتین و گروه EG ازتیمیب و جم‌فیبروزیل دریافت کردند. بیماران، قبل از مداخله، سه و شش ماه پس از آن مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در نهایت، ۶۱ بیمار با میانگین سنی $۱۲/۳ \pm ۴۹$ سال در سه گروه بررسی شدند. تری‌گلیسرید، سه و شش ماه پس از مداخله در گروه E و ES به طور قابل توجهی کاهش یافت. کلسترول سه و شش ماه پس از مداخله در سه گروه به میزان قابل توجهی کاهش داشت. طی مطالعه، هیچ موردی از پس زدن پیوند دیده نشد. میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) در سه گروه افزایش یافت ولی قابل توجه نبود ($P > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: ازتیمیب داروی مؤثر و ایمن در درمان هیپرلیپیدمی بیماران پیوند کلیه می‌باشد و این دارو به شکل تک درمانی و درمان ترکیبی با استاتین یا فیبرات، قادر به کاهش کلسترول و به شکل تک درمانی و درمان ترکیبی با استاتین، قادر به کاهش تری‌گلیسرید به میزان قابل توجه می‌باشد.

واژگان کلیدی: ازتیمیب، هیپرلیپیدمی، دریافت کننده پیوند کلیه.

مقدمه

است (۳). هیپرلیپیدمی در دریافت کنندگان پیوند کلیه شایع است (بیش از ۷۰ درصد موارد پس از پیوند اتفاق می‌افتد)؛ به نحوی که حتی با اصلاح رژیم غذایی و درمان با عوامل کاهنده‌ی چربی، حدود ۳۳ تا ۴۱ درصد بیماران پیوند کلیه، همچنان سطح کلسترول بالایی دارند (۴). کاهش سطوح لیپیدهای در گردش در بیماران پیوند کلیه می‌تواند سبب بهبود بقای بیمار شود و بقای پیوند را به وسیله‌ی حفظ عملکرد قلبی و کاهش آترواسکلروز عروقی بهبود بخشد (۳). از این

مرگ و میر و عوارض زودرس قلبی-عروقی همچنان از مشکلات عمده‌ی دراز مدت در بیماران پیوند کلیه است و مرگ با وجود پیوند دارای عملکرد از معضلات اساسی محسوب می‌شود (۱-۲). هیپرلیپیدمی به عنوان یک فاکتور خطر عمده برای بیماری‌های قلبی-عروقی در جمعیت عمومی شناخته می‌شود. هیپرلیپیدمی با وقایع قلبی-عروقی و از دست رفتن زودرس پیوند در بیماران پیوند کلیه نیز همراه

^۱ دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه‌ی اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دستیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ مدیر بیمارستان فلاورجان، اصفهان، ایران

^۴ کارشناس ارشد، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مژگان عظیمی

داشتند، ازتیمیب با دوز ۱۰ mg روزانه تجویز شد. با افزودن این دارو میزان متوسط پروفایل چربی کاهش یافت (۴).

ازتیمیب هنگامی که با یک استاتین مصرف شود، اثر هم‌افزایی در کاهش کلسترول دارد. همچنین در صورتی که به تنهایی مصرف شود نیز مؤثر خواهد بود (۶).

به هر حال، مطالعات انجام شده در مورد بررسی اثر این دارو بر پروفایل چربی و عملکرد کلیه در بیماران پیوندی و نیز عوارض آن، کم و با جمعیت محدود می‌باشد و نیاز به بررسی بیشتر در این زمینه همچنان وجود دارد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر داروی ازتیمیب بر پروفایل چربی و عملکرد کلیه در بیماران پیوندی و عوارض آن بود.

روش‌ها

این کارآزمایی بالینی از آبان‌ماه ۱۳۸۵ تا دی‌ماه ۱۳۸۷ در یکی از مراکز خصوصی نفرولوژی در اصفهان به روش سرشماری انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، تمامی بیماران پیوند کلیه‌ی مراجعه کننده به این مرکز بودند (۴۵۰ نفر).

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بیشتر از ۱۸ سال، عدم وجود حاملگی، عملکرد پایدار کلیه به مدت شش ماه یا بیشتر بعد از پیوند کلیه، میزان فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular filtration rate یا GFR) بیشتر از ۳۰ cc/min، هیپرلیپیدمی، عدم تحمل به داروهای کاهنده‌ی چربی یا عدم امکان افزایش مقدار سایر داروهای کاهنده‌ی چربی به علت بروز عوارض، عدم وجود بیماری عفونی یا بدخیمی غیر قابل کنترل و عدم وجود بیماری فعال کبدی (AST یا

رو، ضرورت بررسی بیشتر در زمینه‌ی کنترل هیپرلیپیدمی در این بیماران تا رسیدن به هدف کلسترول تام (Total Cholesterol یا TC) کمتر از ۲۰۰ mg/dl و تری‌گلیسرید (Triglyceride یا TG) کمتر از ۱۵۰ mg/dl مشخص می‌شود (۱). شواهد زیادی وجود دارد که درمان با استاتین تأثیر مثبتی بر سرانجام پیوند در دریافت کنندگان پیوند کلیه دارد. کلسترول یک نشان‌گر مستقل برای سرانجام پیوند کلیه در دراز مدت و بقای بیماران دارای پیوند است (۵). به هر حال، عده‌ای از بیماران به دلیل عوارض جانبی استاتین و سایر داروهای کاهنده‌ی چربی دچار عدم تحمل به آن‌ها می‌شوند و در عده‌ای دیگر از بیماران، با وجود درمان با حداکثر دوز سایر داروهای کاهنده‌ی چربی، LDL-C همچنان بالای ۱۰۰ mg/dl باقی می‌ماند (۴). ازتیمیب یک داروی به نسبت جدید با مکانیسم عمل متفاوت است که به طور انتخابی جذب کلسترول رژیم غذایی و کلسترول صفراوی را در سطح حاشیه‌ی مسواکی انتروسیت‌های روده‌ی باریک مسدود می‌کند (۲).

در یک مطالعه نشان داده شده است که هیچ یک از بیمارانی که استاتین به شکل تک درمانی مصرف می‌کردند، به هدف درمانی چربی در بیماران پیوندی بر اساس دستورالعمل‌های NCEP III و K/DOQI نرسیدند. درمان با ازتیمیب در این مطالعه، به شکل تک درمانی یا ترکیب با سایر داروهای کاهنده‌ی چربی، سبب کاهش شدید پروفایل چربی ناشتا شد (۱).

در مطالعه‌ای دیگر به ۱۲ بیمار پیوند کلیه که با وجود درمان با استاتین و مشاوره‌ی تغذیه و تغییر سبک زندگی همچنان LDL-C بالای ۱۰۰ mg/dl

ALT بیشتر از دو برابر حداکثر مقدار طبیعی) بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل شروع یا تغییر مقدار داروهایی که بر روی چربی در طول مطالعه اثر می‌گذارد (مانند دیورتیک، بتا بلوکر، استاتین و فیبرات)، بروز عوارض ناشی از مصرف دارو مانند گرفتگی‌های شدید عضلانی و درد عضلانی اسکلتی، افزایش غیر قابل توجه و مداوم آنزیم‌های کبدی (بیش از سه برابر طبیعی)، علائم افزایش حساسیت (شامل کهیر، بثورات پوستی، خارش، تنفس یا بلع سخت، تورم صورت، گلو، زبان، لب‌ها، چشم، دست و پا و خشونت صدا)، عدم همکاری بیمار در انجام آزمایشات، مصرف دارو و حاملگی بود.

بر اساس معیارهای ورود، ۷۸ نفر از ۴۵۰ بیمار انتخاب و بر اساس میزان تحمل به داروهای کاهنده‌ی چربی (عدم بروز عوارض و در نتیجه تحمل مصرف استاتین و یا فیبرات قبل از ورود به مطالعه)، به سه گروه تقسیم شدند. گروه E ازتیمیب (ساخت کارخانه‌ی اسوه) به میزان ۱۰ mg روزانه به تنهایی، گروه ES ازتیمیب و استاتین و گروه EG ازتیمیب و جم‌فیروزیل دریافت کردند. در دو گروه اخیر ازتیمیب به رژیم درمانی قبلی اضافه شد. تمامی بیماران، مورد بررسی منظم و دوره‌ای از نظر چربی‌ها قرار گرفتند. هدف درمانی لپید در بیماران پیوند کلیه بر اساس دستورالعمل‌های NCEP III و K/DOQI عبارت از کلسترول تام کمتر از ۲۰۰ mg/dl و تری‌گلیسرید کمتر ۱۵۰ mg/dl بود.

در بیمارانی که سطح چربی‌ها از هدف مورد نظر بالاتر بود و با تغییر سبک زندگی نیز کنترل نشده بود، بر اساس نوع اختلال لیپید، در وهله‌ی اول (اختلال تری‌گلیسرید یا کلسترول) برای ایشان به ترتیب،

فیبرات یا استاتین شروع شد و در ویزیت‌های بعدی در صورتی که عدم تحمل به فیبرات یا استاتین به علت ایجاد عوارض این داروها مشاهده شد، دارویی که موجب ایجاد عارضه و در نتیجه عدم تحمل شده بود، حذف گردید و بنا بر نظر پزشک، ازتیمیب به صورت تک درمانی جایگزین شد. در صورتی که بیمار داروهای فوق را به خوبی تحمل کرده ولی همچنان به هدف درمانی نرسیده بود، افزودن دوز داروی اول تا حداکثر دوز صورت گرفت؛ در مورد استاتین‌ها، دوز نهایی آتورواستاتین ۴۰ mg/d، دوز نهایی سیمواستاتین ۴۰ mg/d و دوز نهایی لوواستاتین ۲۰ mg/d بود. در مورد فیبرات‌ها نیز دوز نهایی جم‌فیروزیل ۶۰۰ mg/d در نظر گرفته شد. در صورتی که افزایش دوز داروی ضد چربی اول تا حد حداکثر انجام شده ولی بیمار همچنان به هدف درمانی نرسیده بود، داروی ازتیمیب به عنوان درمان ترکیبی به داروی اول (استاتین یا جم‌فیروزیل) اضافه شد. با افزودن ازتیمیب، بیمار می‌بایست این دارو را به طور منظم با دوز ۱۰ mg/d مصرف می‌نمود.

بیمار از عوارض شایع دارو (سردرد و دردهای عضلانی اسکلتی و افزایش آنزیم‌های کبدی، یبوست و اسهال) و نیز عوارض نادر ولی جدی آن (تورم صورت، زبان، لب‌ها، خشونت صدا، علائم شبه آنفولانزا، کاهش اشتها و انرژی، زردی پوست یا چشم و دفع مدفوع بی‌رنگ) آگاه بود و به محض مشاهده‌ی آن‌ها به پزشک مراجعه می‌نمود.

کلیه‌ی بیماران قبل از شروع ازتیمیب و سه و شش ماه پس از شروع آن ویزیت شدند و جهت آن‌ها آزمایشات خونی کلسترول، تری‌گلیسرید، BUN، کراتینین، AST، ALT، سدیم و پتاسیم درخواست شد

شدند. نوع عارضه و تاریخ شروع و خاتمه‌ی درمان با ازتیمیب در این بیماران ثبت شد و تنها در صورتی که دوره‌ی شش ماهه درمان را به اتمام رسانده بودند، اطلاعات مربوط به آن‌ها استخراج گردید. در گروه دریافت کننده‌ی ازتیمیب، ۱۱ بیمار از مطالعه خارج شدند که ۲ نفر به علت افزایش آنزیم‌های کبدی، ۸ نفر به علت عوارض عضلانی اسکلتی و ۱ نفر به علت اسهال بود. در گروه دریافت کننده‌ی ازتیمیب و استاتین نیز ۴ بیمار از مطالعه خارج شدند که ۱ نفر به علت افزایش آنزیم‌های کبدی، ۲ نفر به علت عدم مصرف صحیح دارو و ۱ نفر به علت اسهال بود. در گروه دریافت کننده‌ی ازتیمیب و جم فیروزیل هم ۲ بیمار از مطالعه خارج شدند که ۱ نفر به علت عوارض عضلانی اسکلتی و ۱ نفر به علت عدم مصرف صحیح دارو بود. در نهایت، ۶۱ بیمار با میانگین سنی $49 \pm 12/3$ سال در سه گروه E، ES و EG مورد بررسی قرار گرفتند. شمای کلی چگونگی بررسی بیماران و تعداد باقی مانده در هر گروه در نمودار ۱ آورده شده است.

متغیرهای سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، نوبت پیوند، نوع پیوند و طول عمر پیوند در سه گروه مورد بررسی با هم تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

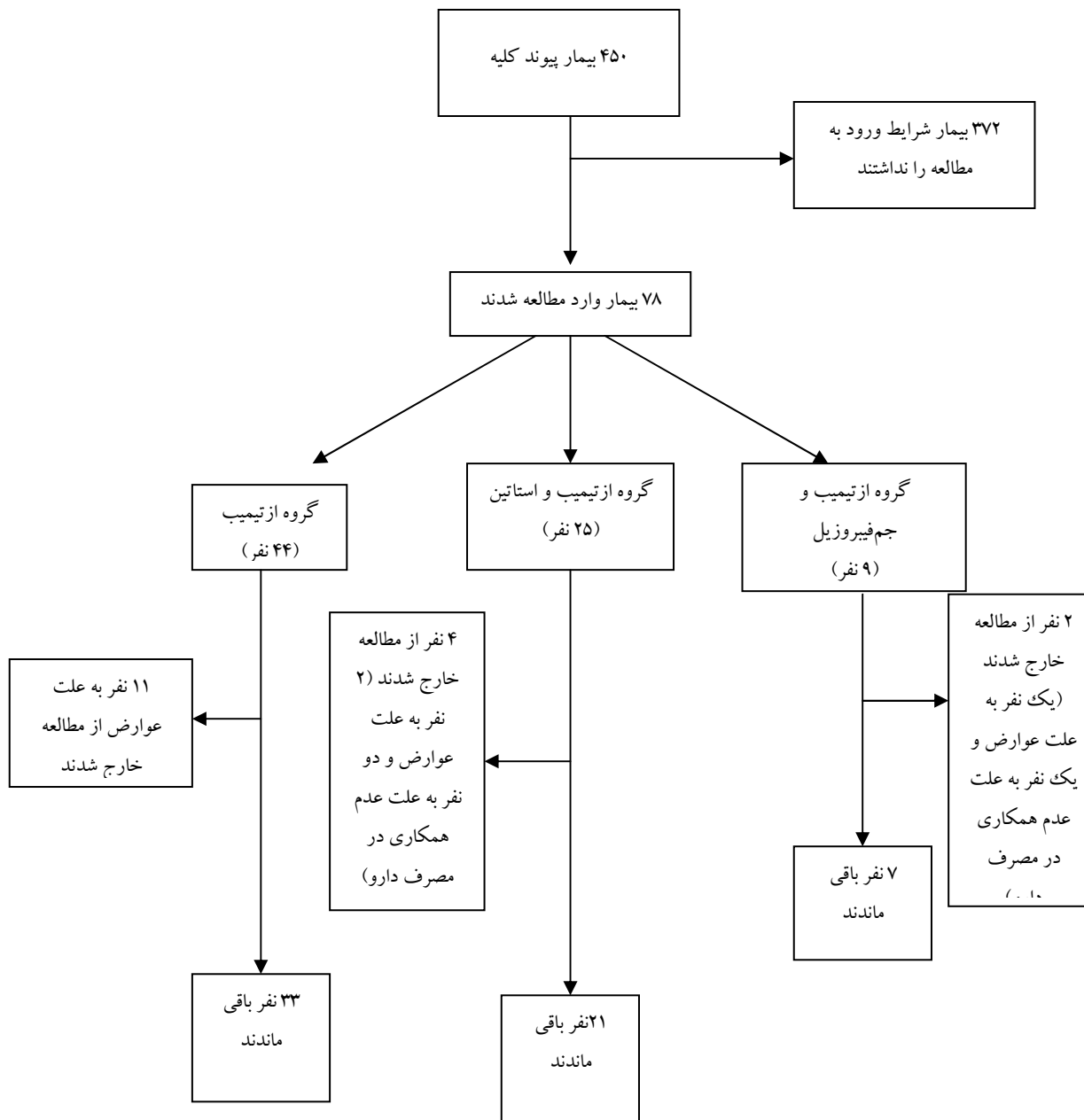
مقایسه‌ی نتایج آزمایشات بیماران در بلافاصله قبل از مداخله و سه و شش ماه پس از آن در جدول شماره‌ی ۲ آمده است. با توجه به این که ۱۲ درصد بیماران در گروه‌های ES و EG داروی سیرولیموس دریافت می‌کردند و در گروه ازتیمیب رژیم درمانی حاوی سیرولیموس وجود نداشت، نوع داروی مهار کننده‌ی ایمنی در سه گروه تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P = 0/01$).

و اطلاعات مربوط به سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، نوبت پیوند، نوع پیوند [Cadaver Donor (CD) یا Non Relative living Donor (NRLD)] یا Relative Living Donor (RLD)]، طول عمر پیوند و نوع داروی مهار کننده‌ی ایمنی (سیکلوسپرین، میکوفنولات موفتیل، سیرولیموس، پردنیزولون و آزاتیوپرین) استخراج شد. طی هر ویزیت، از بیماران در مورد عوارض دارو و اطمینان از مصرف منظم آن و یا در مورد قطع خودسرانه‌ی دارو به هر علت (عدم همکاری در مصرف صحیح دارو و ایجاد عوارض دارویی) سؤال شد. ضمن این که طی ویزیت‌های قبل از مداخله و شش ماه پس از آن، وزن و سن بیمار جهت محاسبه‌ی GFR بر اساس Cockcroft-Gault Formula یادداشت می‌شد. در هر ویزیت شرح حال و معاینه از نظر بیماری‌های عفونی، بدخیمی و حاملگی نیز انجام شد.

برای مقایسه‌ی میانگین هر یک از متغیرها در سه زمان (بلافاصله قبل از مداخله و سه و شش ماه پس از آن) در هر گروه از آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات (Repeated Measure ANOVA) و برای مقایسه‌ی میانگین هر یک از متغیرها و همچنین تغییر ایجاد شده در هر زمان بین سه گروه از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One way ANOVA) استفاده شد.

یافته‌ها

به طور کلی ۷۸ بیمار وارد مطالعه شدند که در طی شش ماه، ۱۴ نفر از آن‌ها به علل عوارض دارویی (افزایش آنزیم‌های کبدی، عوارض عضلانی اسکلتی و گوارشی شامل اسهال و یبوست) و ۳ بیمار به علت عدم همکاری در مصرف منظم دارو از مطالعه خارج



نمودار ۱. شمای کلی پی گیری بیماران و تعداد باقی مانده در گروه‌های مختلف مورد بررسی در این مطالعه

بحث

هیپرلیپیدمی در بیماران پیوند کلیه شایع است و حتی با اصلاح رژیم غذایی و درمان با عوامل کاهنده‌ی چربی نیز ۳۳ تا ۴۱ درصد از بیماران پیوند کلیه همچنان سطح کلسترول بالای دارند (۴). همچنین هیپرلیپیدمی

یک فاکتور خطر عمده برای بیماری‌های قلبی-عروقی در جمعیت عمومی است و با وقایع قلبی-عروقی و از دست رفتن زودرس پیوند در بیماران پیوند کلیه همراهی دارد. فاکتورهای ژنتیکی، التهاب، بیماری‌های همراه از قبیل دیابت ملیتوس و بیماری‌های مزمن

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران شرکت کننده در مطالعه

P value	بیماران دریافت کننده ازتیمیب و جم فیبروزیل (n = ۹)	بیماران دریافت کننده ازتیمیب و استاتین (n = ۲۵)	بیماران دریافت کننده ازتیمیب (n = ۴۴)	متغیر	
۰/۶۳	۴۵/۶ ± ۱۳/۴	۴۷ ± ۱۲/۲	۴۹/۲ ± ۱۲/۴	(Mean ± SD)	سن (سال)
۰/۷۳	۶(۶۷)	۱۳(۵۲)	۲۵(۵۷)		جنس (%)
	۹(۱۰۰)	۲۴(۹۶)	۴۲(۹۶)		نوبت پیوند (%)
۰/۸۱	۰(۰)	۱(۴)	۲(۴)		بیش از یکبار
	۹(۱۰۰)	۲۲(۸۸)	۳۶(۸۲)	NRLD	نوع پیوند (%)
۰/۵۷	۰(۰)	۲(۸)	۳(۷)	RLD	
	۰(۰)	۱(۴)	۵(۱۱)	CD	
۰/۹۹	۴۷/۶ ± ۲۴/۱	۴۶/۳ ± ۳۸/۷	۴۶/۶ ± ۳۳	(Mean ± SD)	عمر پیوند (ماه)
	۳(۳۳/۳)	۹(۳۶)	۸(۱۸/۲)		نوع بیماری
	۲(۲۲/۲)	۵(۲۰)	۱۲(۲۷/۳)		زمینه‌ای (%)
	۱(۱۱/۱)	۷(۲۸)	۱۰(۲۲/۷)		فشار خون
	۰(۰)	۱(۴)	۸(۱۸/۲)		ناشناخته
۰/۳۷	۲(۲۲/۲)	۱(۴)	۳(۶/۸)		بیماری اورولوژیک
	۱(۱۱/۱)	۱(۴)	۳(۶/۸)		بیماری ارثی کلیه
	۰(۰)	۱(۴)	۰(۰)		بیماری
					توبولواینترستیشیل
	۸(۸۹)	۲۲(۸۸)	۴۱(۹۳)	S/P	نوع داروی
۰/۰۱	۰(۰)	۳(۱۲)	۰(۰)	CXS/P/A یا M	مهارکننده ایمنی (%)
	۰(۰)	۰(۰)	۳(۷)	S/P/A/ یا M	
	۱(۱۱)	۰(۰)	۰(۰)	CXS/P	

E: Ezetimibe ؛S: Statin ؛G: Gemfibrozil ؛NRLD: Non relative living donor ؛

RLD: Relative living donor ؛CD: Cadaver donor ؛CXS: Cyclosporine ؛P: Prednisolon ؛

A: Azathioprine ؛S: Sirolimus ؛M: MMF

در گردش در بیماران پیوند کلیه می‌تواند سبب بهبود بقای بیمار شود و بقای پیوند را به وسیله‌ی حفظ عملکرد قلبی و کاهش آترواسکلروز عروقی بهبود بخشد (۳).

از آن جایی که بخش اعظم بیماران پیوند کلیه عوامل خطر ساز متعدد قلبی - عروقی از قبیل دیابت و پرفشاری خون دارند، در اغلب این بیماران کنترل

کلیوی (Chronic Renal Disease یا CRD) همگی در شیوع بالای هیپرلیپیدمی دخیل هستند. علاوه بر این، بخش عمده‌ی داروهای مهار کننده‌ی سیستم ایمنی از قبیل کورتیکواستروئیدها، مهار کننده‌های کلسی‌نورین و Mammalian Target of Rapamycin (MTORI) و Inhibitors در افزایش سطوح TC و LDL-C و یا TG سهیم می‌باشند. کاهش سطوح چربی‌های

جدول ۲. مقایسه‌ی نتایج آزمایشات بیماران در بلافاصله قبل از مداخله و پس از آن

P value	بیماران دریافت کننده		بیماران دریافت کننده ازتیمیب و جم‌فیبروزیل (n = ۹)	بیماران دریافت کننده ازتیمیب و استاتین (n = ۲۵)	بیماران دریافت کننده ازتیمیب (n = ۴۴)	متغیر
	ازتیمیب و جم‌فیبروزیل (n = ۹)	ازتیمیب و استاتین (n = ۲۵)				
۰/۱۶	۲۷۱ ± ۱۲۱	۲۸۷ ± ۱۱۳	۲۴۱ ± ۱۳۱	قبل از مداخله	تری‌گلیسرید (mg/dl)	
۰/۰۵	۲۳۴ ± ۸۶	۲۲۸ ± ۹۰	۱۸۸ ± ۸۰	۳ ماه پس از مداخله		
۰/۱	۲۱۸ ± ۷۱	۲۲۶ ± ۱۱۶	۱۸۲ ± ۷۷	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۱	۰/۰۱	۰/۰۲		P value	
۰/۱۵	۲۳۶ ± ۵۸	۲۲۱ ± ۴۱	۲۳۷ ± ۳۹	قبل از مداخله	کلسترول (mg/dl)	
۰/۱۴	۲۰۸ ± ۴۹	۱۸۷ ± ۴۳	۲۰۲ ± ۳۸	۳ ماه پس از مداخله		
۰/۰۰۱	۱۴۱ ± ۹۵	۱۷۰ ± ۳۸	۲۱۳ ± ۴۷	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۰۲	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱		P value	
۰/۳	۲۱ ± ۱۳	۲۰ ± ۸	۲۲ ± ۱۱	قبل از مداخله	BUN (mg/dl)	
۰/۳	۱۹ ± ۹	۲۲ ± ۱۱	۲۰ ± ۹	۳ ماه پس از مداخله		
۰/۰۴	۱۶ ± ۴	۲۲ ± ۹	۱۸ ± ۸	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۰۷	۰/۱۷	۰/۰۳		P value	
۰/۱۴	۱/۶ ± ۱	۱/۳ ± ۰/۳	۱/۳ ± ۰/۶	قبل از مداخله	کراتینین (mg/dl)	
۰/۳	۱/۴ ± ۰/۶	۱/۳ ± ۰/۳	۱/۳ ± ۰/۴	۳ ماه پس از مداخله		
۰/۲	۱/۲ ± ۰/۲	۱/۳ ± ۰/۳	۱/۲ ± ۰/۲	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۱۱	۰/۲۹	۰/۴		P value	
۰/۱۹	۱۶ ± ۴	۲۳ ± ۹	۲۳ ± ۱۷	قبل از مداخله	AST (IU/L)	
۰/۱	۱۷ ± ۴	۲۳ ± ۱۲	۲۳ ± ۱۳	۳ ماه پس از مداخله		
۰/۰۳	۱۵ ± ۴	۲۱ ± ۸	۲۳ ± ۸	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۲	۰/۴۹	۰/۸		P value	
۰/۰۹	۱۴ ± ۳	۲۱ ± ۱۲	۲۵ ± ۱۹	قبل از مداخله	ALT (IU/L)	
۰/۲۵	۱۹ ± ۳	۲۵ ± ۲۴	۲۸ ± ۲۰	۳ ماه پس از مداخله		
۰/۱	۱۶ ± ۶	۲۵ ± ۱۶	۲۴ ± ۱۰	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۱	۰/۰۷	۰/۳		P value	
۰/۰۸	۱۴۱ ± ۴	۱۳۹ ± ۳	۱۳۹ ± ۳	قبل از مداخله	سدیم (mEq/L)	
۰/۳	۱۳۹ ± ۳	۱۳۹ ± ۴	۱۴۰ ± ۳	۳ ماه پس از مداخله		
۰/۰۶	۱۳۵ ± ۱۴	۱۴۰ ± ۳	۱۳۹ ± ۳	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۱۹	۰/۱۵	۰/۴۸		P value	
۰/۳	۴/۴ ± ۰/۶	۴/۳ ± ۰/۶	۴/۳ ± ۰/۴	قبل از مداخله	پتاسیم (mEq/L)	
۰/۵	۴/۳ ± ۰/۵	۴/۳ ± ۰/۴	۴/۳ ± ۰/۶	۳ ماه پس از مداخله		
۰/۱۷	۴/۱ ± ۰/۴	۴/۳ ± ۰/۴	۴/۱ ± ۰/۴	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۳۴	۰/۷	۰/۲۸		P value	
۰/۴	۷۲/۹ ± ۲۸/۳	۶۹/۶ ± ۲۳/۷	۶۷/۵ ± ۲۰	قبل از مداخله	GFR (Cc/min)	
۰/۱۴	۸۴/۹ ± ۲۰/۴	۷۲/۵ ± ۲۴/۶	۷۰/۹ ± ۱۷/۶	۶ ماه پس از مداخله		
	۰/۵۲	۰/۷۸	۰/۵۰			P value

E: Ezetimibe ;S: Statin ;G: Gemfibrozil

درصد، LDL ۲۶/۵ درصد و HDL ۹/۱ درصد بوده است (۱). در مطالعه‌ی ما کاهش متوسط و اختلاف متوسط برای تری‌گلیسرید، پس از سه ماه درمان ترکیبی ازتیمیب و استاتین به ترتیب $۱۴/۴ \pm ۳۵$ درصد و $۱۰۳/۷ \pm ۶۱/۴$ - و پس از شش ماه درمان به ترتیب $۳۱ \pm ۱۹/۷$ درصد و $۱۲۹/۵ \pm ۶۹/۴$ - بود؛ این مقادیر برای کلسترول پس از سه ماه درمان ترکیبی ازتیمیب و استاتین به ترتیب $۱۶/۵ \pm ۱۴/۲$ درصد و $۴۱/۹ \pm ۳۳/۲$ - و پس از شش ماه درمان به ترتیب $۲۱/۴ \pm ۴۸/۹$ - درصد و $۴۰/۷ \pm ۴۸/۹$ - بود.

در مطالعه‌ی ما کاهش متوسط و اختلاف متوسط برای تری‌گلیسرید پس از سه ماه درمان ترکیبی ازتیمیب و جم‌فیروزیل به ترتیب ۴۳ ± ۵ درصد و $۷۹/۸ \pm ۳۷/۷$ - و پس از شش ماه درمان به ترتیب $۶/۳ \pm ۱۱۰/۶$ درصد و $۵۰/۴ \pm ۵۰/۴$ - بود. این مقادیر برای کلسترول پس از سه ماه درمان ترکیبی با جم‌فیروزیل به ترتیب $۱۵/۹ \pm ۱۰/۲$ درصد و $۳۸/۳ \pm ۲۷/۱$ - و پس از شش ماه درمان به ترتیب ۴۴ ± ۴۰ درصد و $۱۰۲/۵ \pm ۹۹$ - بود.

میانگین تری‌گلیسرید در دو گروه ازتیمیب به تنهایی و ازتیمیب و استاتین بعد از سه ماه درمان به میزان قابل توجهی کاهش یافت و از آن پس ثابت ماند (به ترتیب $P = ۰/۰۲$ و $P = ۰/۰۱$). در گروه ازتیمیب و جم‌فیروزیل نیز میانگین تری‌گلیسرید بعد از سه ماه درمان کاهش یافت ولی این کاهش معنی‌دار نبود ($P = ۰/۱$). پس، اضافه کردن ازتیمیب به جم‌فیروزیل باعث کاهش بیشتر در تری‌گلیسرید بیماران نمی‌شود که البته ممکن است به علت جمعیت کمتر بیماران در گروه ازتیمیب و جم‌فیروزیل نسبت به دو گروه دیگر باشد.

میانگین تری‌گلیسرید در گروه ازتیمیب به تنهایی

چربی بر اساس دستورالعمل NCEP III انجام می‌شود (۴). استاتین‌ها با مهار آنزیم ۳-هیدروکسیل-۳-متیل-گلووتاریل-CoA ردوکتاز سبب کاهش سنتز کلسترول درونزاد می‌شوند. ازتیمیب یک داروی به نسبت جدید با مکانیسم عمل متفاوت می‌باشد که به طور انتخابی جذب کلسترول رژیم غذایی و کلسترول صفراوی را در سطح حاشیه‌ی مسواکی انتروسیت‌های روده‌ی باریک مسدود می‌کند (۲). این دارو منجر به کاهش تحویل کلسترول به کبد می‌شود که این پروسه به نوبه‌ی خود سبب کاهش ذخایر کلسترول و افزایش پاک شدن کلسترول از خون می‌گردد. این مکانیسم، تکمیل‌کننده‌ی مکانیسم عمل استاتین است (۱).

ازتیمیب هنگامی که با یک استاتین مصرف شود، اثر هم‌افزایی در کاهش کلسترول دارد. اما اگر به تنهایی مصرف شود نیز مؤثر خواهد بود (۶). در مطالعه‌ی Buchanan و همکاران، با تک‌درمانی ازتیمیب کاهش متوسط (Mean reduction یا MR) کلسترول تام $۳۰/۶$ درصد، تری‌گلیسرید $۶۵/۳$ درصد، LDL $۱۹/۴$ درصد و HDL $۲/۱$ درصد بوده است (۱). در مطالعه‌ی ما کاهش متوسط و اختلاف متوسط (Mean difference یا MD) برای تری‌گلیسرید، پس از سه ماه درمانی با ازتیمیب به ترتیب ۳۲ ± ۱۴ درصد و $۱۳۸/۸ \pm ۵۱/۷$ - و پس از شش ماه درمان به ترتیب $۳۱ \pm ۱۶/۱$ درصد و $۱۴۴/۲ \pm ۵۶/۵$ - بود؛ برای کلسترول نیز پس از سه ماه درمان این مقادیر به ترتیب $۱۳/۶ \pm ۱۸/۷$ درصد و $۴۳/۴ \pm ۳۵/۷$ - و پس از شش ماه درمان به ترتیب $۱۹ \pm ۱۱/۳$ درصد و $۴۷/۶ \pm ۲۹/۳$ - بود.

در مطالعه‌ی Buchanan و همکاران، کاهش متوسط کلسترول تام $۲۰/۴$ درصد، تری‌گلیسرید ۲۳

در ماه سوم و ششم بعد از شروع مداخله به میزان قابل توجهی کمتر از گروه ازتیمیب و استاتین بود (به ترتیب $P = 0/03$ و $P = 0/04$).

ضمن این که در مطالعه‌ی ما در دو گروه ازتیمیب به تنهایی و ازتیمیب و استاتین پس از سه ماه درمان کاهش معنی‌دار کلسترول ایجاد شد و از آن پس ثابت ماند ($P = 0/001$ و $P = 0/001$) ولی در گروه ازتیمیب و جم‌فیروزیل کاهش معنی‌دار کلسترول بعد از سه ماه درمان ایجاد شد و این روند کاهشی تا شش ماه همچنان ادامه داشت؛ به طوری که میانگین کلسترول در ماه ششم به میزان قابل توجهی کمتر از ماه سوم بود ($P = 0/03$).

میانگین کلسترول در دو گروه ازتیمیب و استاتین و ازتیمیب و جم‌فیروزیل در ماه ششم پس از شروع مداخله به میزان قابل توجهی کمتر از گروه ازتیمیب به تنهایی بود ($P = 0/004$ و $P = 0/001$). می‌توان نتیجه گرفت که اضافه کردن ازتیمیب به استاتین یا جم‌فیروزیل باعث تشدید اثر کاهش کلسترول شده، مفید می‌باشد.

در این مطالعه BUN نیز پس از شش ماه درمان فقط در گروه ازتیمیب به تنهایی به طور معنی‌داری کاهش داشت ($P = 0/03$). همچنین کاهش BUN در ماه ششم مداخله بین گروه‌های ازتیمیب به تنهایی با ازتیمیب و استاتین و نیز ازتیمیب و استاتین با ازتیمیب و جم‌فیروزیل دارای تفاوت معنی‌دار بود. این کاهش شاید به دلیل بهبود عملکرد کلیه در اثر کاهش چربی‌ها ایجاد شده و یا شاید ازتیمیب با تأثیر روی سطح سیکلوسپورین و بالا بردن سطح آن موجب بهبود

ملکرد کلیه شده است. کاهش معنی‌دار تری‌گلیسرید در ماه سوم و ششم پس از مداخله بین گروه ازتیمیب به تنهایی و گروه ازتیمیب و استاتین مشاهده شد. در ماه ششم پس از مداخله نیز بین گروه ازتیمیب به تنهایی و ازتیمیب و استاتین و نیز ازتیمیب و استاتین و جم‌فیروزیل کاهش معنی‌دار کلسترول مشاهده شد.

۱۷ بیمار (۲۱/۷ درصد) طی شش ماه از مطالعه خارج شدند که ۱۴ نفر (۱۷/۹ درصد) به دلیل عوارض گوارشی، عضلانی اسکلتی و افزایش آنزیم‌های کبدی و بقیه به علت عدم همکاری بیمار در مصرف صحیح دارو بود. ضمن این که طی شش ماه درمان با ازتیمیب، هیچ موردی از پس زدن پیوند نداشتیم.

در هر سه گروه GFR افزایش داشت ولی این افزایش قابل توجه نبود.

اشکالات پژوهش حاضر از این قرار بود: ۱- پروفایل چربی به طور کامل چک نشده بود؛ ۲- سطح سیکلوسپورین چک نشد تا بهتر بتوان در مورد تأثیر آن روی عملکرد کلیه قضاوت کرد و ۳- تعداد بیماران در سه گروه مساوی نبود.

نتیجه‌گیری

ازتیمیب داروی مؤثر و ایمن در درمان هیپرلیپیدمی بیماران پیوند کلیه می‌باشد و این دارو به صورت تک درمانی و نیز درمان ترکیبی با استاتین یا فیبرات قادر به کاهش کلسترول و به صورت تک درمانی و درمان ترکیبی با استاتین قادر به کاهش تری‌گلیسرید به میزان قابل توجه می‌باشد.

References

1. Buchanan C, Smith L, Corbett J, Nelson E, Shihab F. A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6(4): 770-4.
2. Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, Philipp T, Heemann U, Witzke O. Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high-dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(1): 205-8.
3. Langone AJ, Chuang P. Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2006;81(5): 804-7.
4. Chuang P, Langone AJ. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in renal transplant patients resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Ther* 2007;14(5): 438-41.
5. Turk TR, Voropaeva E, Kohnle M, Nurnberger J, Philipp T, Kribben A, et al. Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1): 369-73.
6. Puthenparumpil JJ, Keough-Ryan T, Kiberd M, Lawen J, Kiberd BA. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in the kidney transplant population. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1033-5.
7. Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Taccola D, Consani C, Sbragia G, et al. Safety and effects on the lipid and C-reactive protein plasma concentration of the association of ezetimibe plus atorvastatin in renal transplant patients treated by cyclosporine-A: a pilot study. *Biomed Pharmacother* 2006; 60(5): 249-52.
8. Assessing Renal Function [Online]. 2009;[3 screens]. Available from: URL: <http://www.patient.co.uk/doctor/Assessing-Renal-Function.htm/>
9. Hyperlipidemia [Online]. 2009 [cited 2009 Nov 30];[1 screens]. Available from: URL: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4600/>
10. Definition of Lipid profile [Online]. 2009 [cited 2009 Nov 30];[1 screens]. Available from: URL: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=4170/>
11. What Are the Treatments for Hyperlipidemia? [Online]. 2009 [cited 2009 Nov 30];[3 screens]. Available from: URL: http://www.ehow.com/about_5074501_hyperlipidemia.html/
12. Ezetimibe [Online]. 2008 [cited 2009 Nov 30];[4 screens]. Available from: URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a603015.html/>
13. Ezetimibe: Drug information [Online]. 2009 [cited 2009 Nov 30];[6 screens]. Available from: URL: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=drug/>

The Effect of Ezetimibe on Lipid Profile and Renal Function and its Side Effects in Renal Transplant Recipients

Shahrzad Shahidi MD¹, Mojgan Azimi MD², Morteza Mohammadi MD³,
Akbar Hassan Zadeh MSc⁴

Abstract

Background: Hyperlipidemia is common in renal transplant recipients. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of ezetimibe on lipid profile and renal function in renal transplant recipients.

Methods: This prospective clinical trial study was done in a private nephrology clinic in Isfahan on 450 renal transplant patients between 2006-2009 years. Based on inclusion criteria, 78 patients were selected and ezetimibe was added to their previous treatment regimen. Patients were placed in three groups: group E (ezetimibe alone), group ES (ezetimibe with statin) and group EG (ezetimibe with gemfibrozil). All of the patients were evaluated before and three and six months after intervention.

Finding: Sixty one patients with mean age of 49 ± 12.3 years were studied. Triglyceride was reduced significantly three and six months after intervention in E and ES groups. Cholesterol was reduced significantly three and six months after intervention in all three groups. During the six-month study, no case of rejection was found. Glomerular filtration rate (GFR) in the three groups was increased but it was not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusion: Ezetimibe alone, or in combination with statin or gemfibrozil, is a safe and effective drug in the treatment of hypercholesterolemic patients with kidney transplantation and alone, or in combination with statin, is a safe and effective drug in the treatment of hypertriglyceridemic patients with kidney transplantation.

Key words: Ezetimibe, Hyperlipidemia, Kidney transplant recipient.

¹ Associated Professor, Department of Nephrology, School of Medicine and Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Resident, Department of Internal Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Manager, Falavarjan Hospital, Isfahan, Iran.

⁴ School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mojgan Azimi MD, Email: m_azimi34@yahoo.com