

مقایسه اثر سیمواستاتین ساخت ایران (سیمواستاتین، شهر دارو) با مشابه خارجی Zocor

دکتر پیمان‌ه حیدریان، دکتر جعفر قانبیلی، حبیب امامی، دکتر فریدون عزیزی

چکیده به منظور مقایسه اثر سیمواستاتین ساخت ایران (سیمواستاتین، شهر دارو) با مشابه خارجی Zocor (Simvastatin, Merch Sharp and Dohme)، ۲۰ بیمار (۱۴ زن، ۶ مرد) با میانگین سنی $53/9 \pm 9/4$ سال مبتلا به هیپرلیپیدمی که بر اساس راهنمایهای National Cholesterol Education Program اندیکاسیون دریافت دارو را داشته، کتراندیکاسیونی برای مصرف «استاتین‌ها» نداشتند، بصورت دوسوکور، به دو گروه تقسیم شدند. میانگین کلسترول تام بیماران $326 \pm 38 \text{ mg/dl}$ و میانگین LDL کلسترول آنها $245 \pm 47 \text{ mg/dl}$ بود. تعداد ۱۱ بیمار، سیمواستاتین ساخت ایران و ۹ بیمار، مشابه خارجی را به میزان ۲۰ میلی گرم روزانه، مصرف نمودند. بیماران، ۴ هفته و ۸ هفته پس از شروع درمان جهت تکرار آزمایشها و بررسی بالینی، مراجعه نمودند. بین دو گروه از نظر نسبت مرد به زن، میانگین سنی، مقادیر پایه لیپیدهای سرم و میزان پیگیری مراجعه‌ها، تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت. در ۴ هفته بعد از درمان، کاهش کلسترول تام در گروه سیمواستاتین $24/9 \pm 4/8$ ($P < 0/001$) و در گروه Zocor $24/9 \pm 3/8$ ($P < 0/001$)، کاهش کلسترول LDL در گروه سیمواستاتین $83 \pm 54 \text{ mg/dl}$ و در گروه Zocor $79 \pm 39 \text{ mg/dl}$ ($P < 0/001$)، کاهش کلسترول تام در گروه سیمواستاتین 81 ± 38 و در گروه Zocor $85 \pm 47 \text{ mg/dl}$ ($P < 0/001$) بود؛ تقریباً تمام این کاهش مربوط به کاهش LDL کلسترول می‌شد که در گروه سیمواستاتین $34/2 \pm 5/5$ ($P < 0/001$) و در گروه Zocor $32/4 \pm 3/3$ ($P < 0/001$)، کاهش کلسترول تام نسبت به قبل از درمان در گروه سیمواستاتین $26/8 \pm 4/3$ ($P < 0/001$) و در گروه Zocor $24/4 \pm 3/3$ ($P < 0/001$) بود. تقریباً تمام این کاهش مربوط به کاهش LDL کلسترول می‌شد که در گروه سیمواستاتین $24/6 \pm 4/3$ ($P < 0/001$) و در گروه Zocor $27/8 \pm 6/5$ ($P < 0/05$)، کاهش یافته بود. در هیچ یک از دو گروه، تغییرات غلظت HDL کلسترول و تری‌گلیسیرید در ۴ هفته و ۸ هفته بعد از درمان تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. تغییرات غلظت هیچ یک از لیپیدهای سرم در بین دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. این بررسی نشان می‌دهد که توانایی داروی سیمواستاتین ساخت ایران در کاهش کلسترول تام و LDL کلسترول، با مشابه خارجی آن مطابقت دارد.

واژگان کلیدی: هیپرلیپیدمی، هیپرکلسترولمی، پایین آورنده چربی، سیمواستاتین.

مقدمه

سیمواستاتین یک مهار کننده HMG-CoA reductase* است. مهار کننده‌های این آنزیم یا «استاتین‌ها» در کاهش غلظت کلسترول تام و LDL کلسترول در بیماران با هیپرکلسترولمی مؤثر هستند.^{۱-۴} کاهش قابل توجه غلظت کلسترول تام،

LDL کلسترول و تری‌گلیسیرید و افزایش اندک غلظت HDL کلسترول با مصرف سیمواستاتین در مقایسه با شبه دارو (Placebo) در افرادی که در خطر بیماری ایسکمیک قلبی قرار داشته‌اند^۵ و در مطالعه‌های پیشگیری ثانویه بیماری ایسکمیک قلبی^{۶-۷} نشان داده شده است. در مطالعه‌های بالینی کنترل شده، بروز عوارض جانبی مصرف

* 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme, A reductase

سیمواستاتین حدود ۱٪ بوده است.^۵

از آنجا که این دارو برای اولین بار در کشور فرموله شده است، این مطالعه به منظور مقایسه اثر سیمواستاتین ساخت ایران (سیمواستاتین، شهر دارو) با مشابه خارجی (Zocor, Simvastatin, Merch Sharp and Dohme) در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی که براساس راهنماییهای NCEP* پس از محاسبه «عوامل خطر» بیماری عروق کرونر قلب (CAD)** اندیکاسیون دریافت دارو داشته‌اند، بصورت یک کارآزمایی دوسوکور کنترل شده تصادفی تناوبی انجام شد.

مواد و روشها

انتخاب بیماران جهت شرکت در مطالعه از میان مراجعه‌کنندگان به دو مرکز زیر صورت گرفت: (۱) مراجعه‌کنندگان متوالی جهت درمان هیپرلیپیدمی به مطب فوق تخصصی غدد؛ (۲) مراجعه‌کنندگان متوالی جهت شرکت در بررسی آینده‌نگر قند و لیپید تهران^۸ که بین شهریور تا آذرماه ۱۳۷۸ به واحد بررسی قند و چربی‌های خون مراجعه نموده بودند. در مرحله اول، بیماران ۷۰-۳۰ ساله، مرد یا زن، برحسب غلظت LDL کلسترول و تری‌گلیسیرید و براساس «عوامل خطر» CAD و بدون در نظر گرفتن وجود یا عدم وجود CAD مطابق جدول (۱) جهت شرکت در مطالعه انتخاب شدند. تمام بیماران انتخاب شده جهت شرکت در مطالعه مراجعه نمودند.

در مرحله دوم پس از ارایه توضیحات کامل درباره طرح، شرکت کنندگان جهت دادن نمونه خون صبحگاهی پس از ۱۴ ساعت ناشتایی جهت

آزمایشهای کلسترول تام، LDL کلسترول، HDL کلسترول، تری‌گلیسیرید، ALT، CPK، Cr، CBC، AST و نمونه ادرار از نظر پروتئینوری معرفی شدند. همه بیماران در فاصله ۸-۱ هفته از آزمایشهای بار اول خود، آزمایشهای قبل از شروع درمان را انجام دادند و سپس در فاصله ۱ هفته توسط فوق تخصص غدد در مطب یا متخصص داخلی در «کلینیک تخصصی واحد بررسی قند و چربی‌های خون» معاینه شدند و تحت بررسی بالینی قرار گرفتند. بررسی بالینی بر اساس پرسشنامه و با تأکید بر علایم و نشانه‌های گوارشی، کبدی، قلبی - عروقی، ماهیچه‌ای، عصبی، روانی و پوست و مو و سابقه مصرف داروها در یک ماه اخیر (بویژه داروهای آنتی‌کواگولان، ایمنونوساپرسیو، مشتقات اسیدفبیریک و نیکوتینیک اسید) صورت گرفت و در مورد زنانی که در سنین باروری قرار داشتند، اطمینان از عدم وجود آبستنی و استفاده از روش پیشگیری قابل اطمینان بدست می‌آمد. بیمارانی که دوباره در آزمایشهای قبل از شروع درمان معیارهای جدول (۱) را دارا بودند؛ آزمایشهای ALT، AST، Cr، CPK و CBC آنان در حدود طبیعی بود؛ در آزمایش ادرار پروتئینوری نداشتند؛ فشار خون دیاستولی بالاتر از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه نداشتند؛ و نیز سابقه مصرف داروهای آنتی‌کواگولان، ایمنونوساپرسیو، مشتقات اسیدفبیریک و نیکوتینیک اسید در یک ماه اخیر نداشتند، جهت شروع درمان با دارو انتخاب می‌شدند و در غیر این صورت از مطالعه حذف می‌گشتند. هیچ یک از زنانی که در سنین باروری قرار داشتند، آبستن نبودند و همگی آنان از روش پیشگیری قابل اطمینان استفاده می‌نمودند.

* National Cholesterol Education Program

** Coronary artery disease

جهت آنالیز آماری برای مقایسه یافته‌های هر گروه از paired t test و برای مقایسه یافته‌های بین گروه‌ها از t test استفاده شد. متغیرهای کیفی با Fisher's exact test بررسی شدند. آنالیز بر اساس اطلاعات بدست آمده از تمام بیمارانی که در مطالعه شرکت نمودند، بدون ارزیابی ظرفیت پذیری مصرف داروی آنان (intention to treat analysis) صورت پذیرفت.

جدول ۱- معیارهای اولیه انتخاب بیماران جهت شرکت در مطالعه

تعداد عوامل خطر*	غلظت LDL کسترول mg/dl	غلظت تری‌گلیسیرید mg/dl
< ۲	≥ ۲۲۰	< ۴۰۰
≥ ۲	≥ ۱۹۰	< ۴۰۰

* عوامل خطر بیماری عروق کرونر قلب شامل موارد زیر می‌باشد: سابقه خانوادگی سکته قلبی یا مغزی یا مرگ ناگهانی (۵۵ < سالگی در پدر یا برادر یا پسر یا ۶۵ < سالگی در مادر یا خواهر یا دختر)؛ پرفشاری خون (فشار خون سیستولیک ≥ ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا دیاستولیک ≥ ۹۰ میلی‌متر جیوه، حتی اگر با دارو کنترل شده باشد)؛ مصرف سیگار (۱۰ > نخ در روز)؛ دیابت ملیتوس؛ HDL کسترول پایین (< ۳۵ mg/dl) و سن (> ۴۵ سال در مردان و ۵۵ > سال در زنان یا کمتر از آن در زنانی که یائسگی زودرس بدون جایگزینی با استروژن داشته‌اند). ضمناً HDL کسترول > ۶۰ mg/dl یک عامل خطر را حذف می‌کند.

جدول ۲- غلظت کسترول تام و LDL کسترول قبل و پس از درمان با سیمواستاتین و Zocor

سیمواستاتین	Zocor	تفاوت بین دو گروه
کسترول تام (mg/dl)		
قبل	۲۲۰±۵۲	۲۲۱±۴۶
۴ هفته	۲۴۷±۶۲ *	۲۴۰±۲۲ * NS
۸ هفته	۲۲۲±۲۲†	۲۲۳±۲۱† NS
LDL کسترول (mg/dl)		
قبل	۲۴۹±۵۰	۲۴۰±۴۹
۴ هفته	۱۶۴±۵۹ *	۱۶۱±۲۸* NS
۸ هفته	۱۵۳±۲۸†	۱۶۱±۳۵ ‡ NS

* در مقایسه با قبل از درمان: †P<۰/۰۰۱, ‡P<۰/۰۰۵, P<۰/۰۰۵

NS: از نظر آماری با اهمیت نیست.

در مجموع، ۲۰ بیمار (۱۴ زن، ۶ مرد) جهت دریافت دارو انتخاب شدند. افراد انتخاب شده بصورت تصادفی و دوسوکور به دو گروه تقسیم شدند. تعداد ۱۱ نفر سیمواستاتین ساخت ایران (سیمواستاتین، شهردارو) و ۹ نفر مشابه خارجی، (Simvastatin, MSD) Zocor را دریافت نمودند. درمان برای تمام افراد با قرصهای ۲۰ میلی‌گرم، ۱ عدد هر شب بعد از شام صورت گرفت و به همه افراد توصیه‌های رژیم غذایی و افزایش فعالیت بدنی ارائه داده شد. بیماران ۴ هفته و ۸ هفته بعد از معاینه اول جهت تکرار آزمایشها و بررسی بالینی مراجعه نمودند. ظرفیت پذیری (compliance) بیماران در مصرف دارو مورد ارزیابی قرار نمی‌گرفت. بیماران در طول مدت درمان از داروی پایین آورنده چربی خون دیگری استفاده نمی‌کردند. اندازه‌گیری کسترول تام و تری‌گلیسیرید به روش آنزیمی صورت گرفت. اندازه‌گیری HDL کسترول پس از رسوب شیمیایی LDL، VLDL و شیلومیکرون‌ها با همان روش آنزیمی اندازه‌گیری کسترول تام صورت گرفت. غلظت LDL کسترول در افراد با تری‌گلیسیرید کمتر از ۴۰۰ mg/dl براساس فرمول زیر محاسبه گردید:

$$(5/تری‌گلیسیرید+HDL کسترول)-کسترول تام=LDL کسترول$$

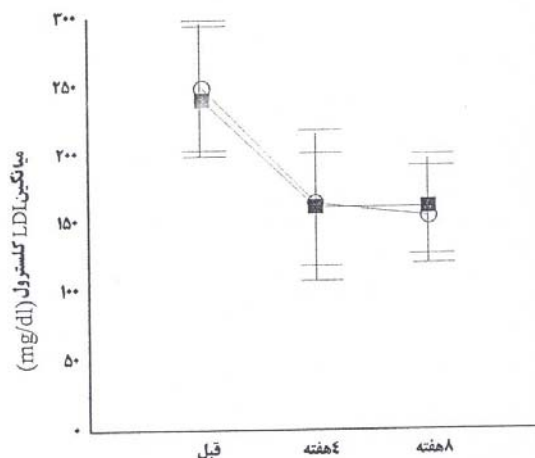
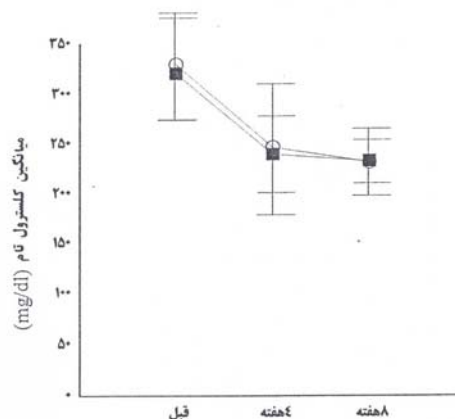
اندازه‌گیری AST, ALT و CPK به روش آنزیمی و اندازه‌گیری Cr به روش Jaffe صورت گرفت. جهت اندازه‌گیری کسترول تام، تری‌گلیسیرید، HDL کسترول، ALT, AST, CPK و Cr از دستگاه اتوآنالیزر 2 Selectra استفاده شد. CBC توسط دستگاه شمارنده سلولی Sysmex K-1000 انجام گرفت و برای بررسی پروتئینوری از روش سولفوسالیسیلیک اسید استفاده شد.

نتایج

تعداد ۱۱ بیمار شامل ۹ زن و ۲ مرد با میانگین سنی $55 \pm 9/3$ سال، سیمواستاتین ساخت ایران و ۹ بیمار شامل ۵ زن و ۴ مرد با میانگین سنی $52/6 \pm 10/6$ سال، مشابه خارجی، (Zocor) را دریافت نمودند (به ترتیب گروه‌های سیمواستاتین و Zocor). تمام بیماران از قرصهای ۲۰ میلی گرمی، ۱ عدد هر شب، استفاده می‌کردند. بین دو گروه از نظر نسبت مرد به زن و میانگین سنی اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت. در گروه سیمواستاتین ۴ بیمار و در گروه Zocor، ۳ بیمار جهت انجام آزمایشها و بررسی بالینی ۸ هفته بعد از درمان مراجعه نمودند. بین دو گروه از نظر میزان پیگیری مراجعات اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت.

غلظت لیپیدهای سرم قبل از شروع درمان در گروه سیمواستاتین و Zocor به ترتیب برای کلسترول تام $230 \pm 52 \text{ mg/dl}$ و $221 \pm 46 \text{ mg/dl}$ ؛ برای LDL کلسترول $149 \pm 50 \text{ mg/dl}$ و $144 \pm 49 \text{ mg/dl}$ ؛ برای HDL کلسترول $44 \pm 7 \text{ mg/dl}$ و $40 \pm 16 \text{ mg/dl}$ و برای تری‌گلیسیرید به ترتیب $189 \pm 54 \text{ mg/dl}$ و $207 \pm 40 \text{ mg/dl}$ بود. قبل از درمان بین غلظت لیپیدهای سرم در بین دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری وجود نداشت.

در ۴ هفته بعد از درمان، کاهش کلسترول تام در گروه سیمواستاتین $24/9 \pm 4/8$ ٪ ($P < 0/001$)، $83 \pm 54 \text{ mg/dl}$ و در گروه Zocor $24/9 \pm 3/8$ ٪ ($P < 0/001$)، $81 \pm 38 \text{ mg/dl}$ بود. تقریباً تمام این کاهش مربوط به کاهش LDL کلسترول می‌شد که در گروه سیمواستاتین $24/2 \pm 5/5$ ٪ ($P < 0/001$)، $85 \pm 47 \text{ mg/dl}$ و در گروه Zocor $22/0 \pm 4/8$ ٪ ($P < 0/001$)، $79 \pm 39 \text{ mg/dl}$ کاهش یافته بود (جدول



○ = سیمواستاتین (شهرداری) ■ = Zocor

نمودار ۱- میانگین غلظت کلسترول تام و LDL کلسترول در طول دورهٔ درمان با سیمواستاتین (شهرداری) و Zocor

سیمواستاتین و نیز ۳ بیمار از گروه Zocor جهت انجام آزمایشها و معاینه ۸ هفته بعد از درمان مراجعه نمودند. علت عدم مراجعه مشخص نشد. در آزمایشهای ۴ هفته و ۸ هفته پس از شروع دارو در گروه سیمواستاتین در ۱ مورد شمارش پلاکتی $578 \times 10^3/mm^3$ و در ۱ مورد پروتئینوری $11 \times 10^3/mm^3$ و در ۱ مورد شمارش لکوسیت $4/5 - 11 \times 10^3/mm^3$ و در ۱ مورد $AST = 55 IU/L$ ($40 - 5 IU/L$) و $ALT = 68 IU/L$ ($40 - 5 IU/L$) در مجموع در هیچ یک از بیماران دو گروه قطع درمان به علت یافته‌های بالینی یا آزمایشگاهی توصیه نشد.

بحث

در این مطالعه، بیمارانی جهت دریافت دارو انتخاب شدند که براساس تعداد عوامل خطر CAD و دو بار اندازه‌گیری غلظت لیپیدهای سرم مقادیر LDL کلسترول آنها $30 mg/dl$ بالاتر از حدودی بود که براساس راهنماییهای NCEP^۱ نیاز به دریافت دارو داشتند. انتخاب این معیار بدان جهت صورت گرفت تا تنها بیماران با LDL کلسترول بشدت بالا که انتظار تصحیح آن با رژیم غذایی نمی‌رود، جهت دریافت دارو انتخاب شوند.

این مطالعه که بصورت یک کارآزمایی دوسوکور کنترل شده تصادفی تناوبی انجام شد، نشان داد که هر دو داروی سیمواستاتین و Zocor در یک دوره کوتاه مدت، مشابه یکدیگر، سبب کاهش قابل توجه در غلظت کلسترول تام (به ترتیب ۲۷٪ و ۲۴٪) و LDL کلسترول (به ترتیب ۳۵٪ و ۲۸٪) شدند. این کاهش قابل توجه در غلظت کلسترول تام و LDL کلسترول که در ۸ هفته بعد

۲ و نمودار ۱). افزایش HDL کلسترول در گروه سیمواستاتین $4/4 \pm 6/9$ (NS) mg/dl و در گروه Zocor $6/8 \pm 4/9$ (NS) mg/dl بود. در گروه سیمواستاتین، تری گلیسرید $7/8 \pm 15/4$ (NS) mg/dl افزایش و در گروه Zocor $3/9 \pm 9/8$ (NS) mg/dl کاهش یافته بود. در ۸ هفته بعد از درمان، کاهش کلسترول تام نسبت به قبل از درمان در گروه سیمواستاتین $26/8 \pm 4/3$ ($P < 0/01$) mg/dl و در گروه Zocor $24/4 \pm 3/3$ ($P < 0/01$) mg/dl بود. تقریباً تمام این کاهش مربوط به کاهش LDL کلسترول می‌شد که در گروه سیمواستاتین $34/6 \pm 4/3$ ($P < 0/01$) mg/dl و در گروه Zocor $27/8 \pm 6/5$ ($P < 0/05$) mg/dl کاهش یافته بود (جدول ۲ و نمودار ۱). افزایش HDL کلسترول نسبت به قبل از درمان در گروه سیمواستاتین $4/5 \pm 3/1$ (NS) mg/dl و در گروه Zocor $4/2 \pm 5/9$ (NS) mg/dl و کاهش تری گلیسرید نسبت به قبل از درمان در گروه سیمواستاتین $6/8 \pm 15/7$ (NS) mg/dl و در گروه Zocor $2/5 \pm 22/1$ (NS) mg/dl بود.

در ۴ هفته و ۸ هفته بعد از درمان تغییرات غلظت لیپیدهای سرم در هیچ مورد در بین دو گروه سیمواستاتین و Zocor اختلاف معنی‌دار آماری نداشت.

در بررسی بالینی ۴ هفته و ۸ هفته پس از شروع دارو از نظر بروز علایم و نشانه‌هایی که قبل از شروع دارو وجود نداشته‌اند، در گروه سیمواستاتین در ۱ مورد راش جلدی و در ۱ مورد اسهال و در گروه Zocor در ۱ مورد خارش و در ۱ مورد گزگز اندام‌ها ثبت شد. در ۴ بیمار از گروه

از شروع دارو مشاهده شد، در ۴ هفته بعد از شروع دارو نیز وجود داشت.

یافته‌های این تحقیق مشابه نتایج بدست آمده از اثر سیمواستاتین در مطالعه‌های قبلی است.^{۵-۷} در این مطالعه افزایش HDL کلسترول و کاهش تری‌گلیسیرید در مصرف هیچ یک از دو دارو معنی‌دار نبود. این در حالی است که در مطالعه‌های قبلی افزایش معنی‌دار ۵-۹٪ در HDL کلسترول و کاهش معنی‌دار ۱۸-۱۵٪ در تری‌گلیسیرید در طی مصرف کوتاه مدت ۲۰ میلی‌گرم روزانه سیمواستاتین نشان داده شده بود.^{۵-۷} عدم مشاهده تغییرات معنی‌دار در تری‌گلیسیرید و HDL کلسترول به احتمال زیاد بدلیل تعداد کم بیماران در مطالعه ما است، با این وجود از آنجایی که در این مطالعه ظرفیت پذیری دارویی بیماران در مصرف دارو مورد ارزیابی قرار نگرفت، حضور بیمارانی با ظرفیت پذیری پایین می‌تواند سبب تخفیف اثر داروها در تغییرات غلظت لیپیدهای سرم شده باشد. عوارض جانبی درمان با سیمواستاتین^{۱۰} شامل اختلالات گوارشی، سردرد، راش‌های پوستی، سرگیجه، تاری دید، اختلال حس چشایی، افزایش برگشت پذیر آمینوترانسفرازهای سرم، میوپاتی همراه با افزایش کراتین فسفوکیناز بویژه در مبتلایان به نارسایی کلیه و یا در مصرف همزمان با داروهای ایمونوساپرسیو، مشتقات اسیدفبیریک یا نیکوتینیک اسید، خونریزی در مصرف همزمان با داروهای ضد انعقاد کومارینی، آلپوسی^{۱۱}، پروتئینوری^{۱۲}، علایم افسردگی^{۱۳}، پارستزی و نوروپاتی^{۱۵}، اختلالات خواب^{۱۶} و واکنش‌های حساسیتی می‌باشد؛ همچنین از مصرف دارو در حین آبستنی باید خودداری شود.^۹ از آنجایی که در مطالعه‌های بالینی کنترل شده، بروز عوارض جانبی

دارو حدود ۱٪ بوده است، این مطالعه به سبب کم بودن حجم نمونه و طول مدت درمان، توانایی بررسی عوارض جانبی داروها در دو گروه را ندارد. اگر چه در این مطالعه عارضهٔ دارویی مهمی مشاهده نشد و در هیچ یک از بیماران دو گروه قطع درمان به علت یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی صورت نگرفت.

در مجموع، این مطالعه نشان داد که سیمواستاتین ساخت ایران نظیر مشابه خارجی ZOCOR سبب کاهش کلسترول تام و LDL کلسترول می‌گردد و با توجه به اثرهای مفید، با در نظر داشتن عوارض جانبی دارو که در مطالعه‌های قبلی شناخته شده است، می‌تواند در مواردی که مصرف «استاتین‌ها» توصیه شده است، مورد استفاده قرار گیرد.

قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مراتب قدردانی خود را از خانم سهیلا اله‌وردیان که در اجرای طرح همکاری صمیمانه داشته‌اند، ابراز می‌دارند.

Reference

1. Hoeg JM, Brewere HB, 3Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. JAMA 1987;258: 3532-6.
2. Illingworth DR, Bacon S. Hypolipidemic effects of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1987;60: 33G-42G.
3. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med 1988;319: 24-33.
4. Slater EE, MacDonald JS. Mechanism of action and biological profile of HMG-CoA reductase inhibitors. Drugs 1988; 36(suppl 3): 72-82.
5. Keech A, et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. Eur Heart J 1994; 15: 255-69.
6. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MASS). Lancet 1994; 344: 633-8.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444

- Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 1993; 269: 3015.
10. Parfitt K, editor. Martindale the complete drug reference 32nd ed. Pharmaceutical Press, 1999.
 11. Anonymous. Simvastatin and alopecia. Adverse Drug React Bull 1993; 12:7.
 12. Deslypere JP, et al. Proteinuria as complication of simvastatin treatment. Lancet 1990; 336: 1453.
 13. Lechleitner M, et al. Depressive Symptoms in hypercholesterolaemic patients treated with pravastatin. Lancet 1992; 340: 910.
 14. Duits N, Bos FM. Depressive symptoms and cholesterol-lowering drugs. Lancet 1993; 341: 114.
 15. Anonymous. Paresthesia and neuropathy with hypolipidaemic agents. Aust Adverse Drug React Bull 1993; 12:6.
 16. Eckernas S-A, et al. The effects of simvastatin and pravastatin on objective and subjective measures of patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
۸. عزیزی، ف. همکاران. بررسی آینده‌نگر قند و لیپید تهران. طرح تحقیقات ملی، شورای پژوهش‌های علمی کشور. تهیه شده در مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، ۱۳۷۷.
9. Summary of The Second Report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel On nocturnal sleep: a comparison of two structurally different HMG CoA reductase inhibitors in patients with primary moderate hypercholesterolemia. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 287-9