

داروهای جدید پائین آورنده چربی خون Anti Hyper Lipemic Agents

ریسک فاکتورهای متعددی در ایجاد بیماریهای عروق کرونر (CHD) دخالت دارند که مهمترین آنها مصرف سیگار، فشارخون و افزایش کلسترول است. بررسیهای اپیدمیولوژیک نشان داده که افزایش میزان کلسترول سرم به ویژه LDL علت اصلی ایجاد CHD است و LDL بیشترین دخالت را در ساخت پلاکهای آترواسکلروتیک دارد. تخمین زده شده که هر ۱٪ کاهش کلسترول توتال سرم باعث ۲٪ کاهش در ریسک CHD در عرض ۷-۹ سال می شود. از سوی دیگر افزایش میزان HDL سرم باعث کاهش این ریسک می گردد. با توجه به این عوامل، اهمیت کنترل کلسترول به ویژه LDL سرم مشخص می گردد. درمان انتخابی اولیه در درمان هیپرلیپیدمی، درمان غیر دارویی شامل برنامه غذایی (محدودیت مصرف چربیهای اشباع شده و کلسترول)، کنترل وزن، فعالیت فیزیکی مناسب و درمان بیماریهای زمینه ای که منجر به افزایش چربی شده اند (مانند هیپوتیروئیدی) میباشد. درمان دارویی هرگز جایگزین اقدامات غیر دارویی نیست و این اقدامات باید همزمان با مصرف دارو ادامه یابد. از آنجا که دارو درمانی باید سالهای متمادی یا در تمام طول عمر بیمار صورت گیرد انجمن قلب آمریکا توصیه می کند که تصمیم به شروع چنین درمانی فقط باید پس از کنترل رژیم غذایی بیمار و یا شکست آن و توضیح کامل راجع به نتایج درمان و عوارض جانبی به بیمار صورت گیرد. بهر حال اگر LDL بیمار خیلی بالا باشد، چند ریسک فاکتور موجود باشد و یا اگر CHD وجود داشته باشد دارودرمانی باید در حین رژیم درمانی آغاز شود. (جدول شماره ۱)

سه دسته اصلی از داروهای پائین آورنده چربی خون به عنوان خط اول درمان هیپرکلسترولمی در نظر گرفته می شوند که عبارتند از: رزین های بانداکننده اسیدهای صفاوی، نیاسین و مهارکننده های آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآر دوکتاز (HMG-COA-RIS) یا استاتین ها. اما مشتقات اسیدفیبیریک مانند جم فیروزیل از داروهای رده دوم درمان هیپرکلسترولمی بوده و بیشترین اثر آنها در کاهش تری گلیسیرید است (جدول شماره ۲). مصرف همزمان رزین ها و استاتین ها در درمان LDL بسیار بالا، مؤثر می باشد و در مقایسه با رژیم تک دارویی باعث کاهش بیشتری در LDL می گردد. درمان ترکیبی با رزین + نیاسین و یا استاتین + نیاسین نیز برای درمان موارد LDL بالا و HDL پائین مفید است اما رژیم دارویی اخیر باعث افزایش ریسک میوزیت (۳-۲٪) می گردد. در موارد تری گلیسیرید (TG) و LDL بالا (معمولاً HDL پائین است) ترکیب رزین + نیاسین انتخاب عالی می باشد و ترکیب رزین + جم فیروزیل جایگزین مفیدی برای آن است. به علاوه ترکیب استاتین و جم فیروزیل نیز در این موارد می تواند مفید واقع گردد اما افزایش ریسک میوزیت (حدود ۵٪) و اثر منفی روی HDL باید مد نظر قرار گیرد بنابر این ترکیب استاتین با نیاسین یا جم فیروزیل باید برای بیماران با CHD و هیپرلیپیدمی مرکب کنار گذاشته شود.

در این شماره به بحث پیرامون مهار کننده های آنزیم HMG-COA ردوکتاز یا استاتین ها و جایگاه درمانی آنها می پردازیم. استاتین ها شامل لواستاتین، فلوواستاتین، پراواستاتین، سیمواستاتین، آترواستاتین و غیره می باشند. استاتین ها بیشترین اثر افزایشنده را روی HDL داشته و قویترین داروی کاهش دهنده LDL می باشند که از این نظر فلوواستاتین کمترین قدرت اثر (۲۵-۲۰٪ کاهش LDL) و آترواستاتین بیشترین قدرت اثر (۶۱-۲۹٪ کاهش LDL) را دارند.

در حال حاضر از این دسته تنها لواستاتین جزء فهرست داروهای ایران است البته فلوواستاتین در سال گذشته از طریق داروخانه های هلال احمر توزیع می گردید ولی در سال ۱۳۷۸ از فهرست داروهای ایران حذف گردید.

لواستاتین (Lovastatin)

نام ژنریک	نام تجارتي	شکل دارویی	واحد (میلی گرم)	ملح مورد استفاده	قیمت هر عدد (ریال)	محل توزیع
لواستاتین	Mevacor	Scored.Tab	20	Base	ایرانی ۱۵۰۰ خارجی ۱۱۱۴	کلیه داروخانه ها
فلوواستاتین	Lescol	Cap	20	سدیم	۸۰۰	حذف از فهرست دارویی ایران

دسته دارویی: پائین آورنده چربی خون

مکانیسم عمل: این داروها با مهار آنزیم HMG-COA ردوکتاز، تبدیل HMG-COA به Mevalonate (از مراحل مهم سنتز کلسترول) را مهار می کنند. جایگاه اولیه عمل آنها در کبد می باشد. مهار سنتز کلسترول در کبد منجر به افزایش تعداد گیرنده ها و کاتابولیسم LDL می شود. همچنین در اثر مهار سنتز کبدی VLDL (پشتاز LDL) سنتز LDL نیز تا اندازه ای کاهش می یابد. استاتین ها در دوزهای معمول باعث ۳۰-۲۰٪ کاهش در کلسترول توتال و ۴۰-۲۵٪ کاهش در LDL می گردند و افزایش دوز آنها باعث کاهش بیشتری در کلسترول می شود. این داروها معمولاً ۲۰-۱۰٪ کاهش در تری گلیسیرید (در اثر کاهش ترشح VLDL از کبد) و ۱۰-۵٪ افزایش در HDL نیز ایجاد می کنند.

فارماکوکینتیک:

دارو	میزان جذب خوراکی (%)	غلظت دارو در شیر	باندشدن به پروتئین	نیمه عمر (ساعت)	زمان رسیدن به حداکثر غلظت	دفع (%) مدفوع ادرار
لواستاتین	۳۰ <small>با وجود غذا در معده افزایش می یابد</small>	مشخص نشده	>۹۵٪	۳	۴-۲ (ساعت)	۸۳ <small>صفاوی و تغییر نیافته</small>
فلوواستاتین	>۹۰	۲ برابر غلظت خونی	>۹۸٪	۱/۲	۷-۰/۵ (ساعت)	۹۰ (صفاوی)

موارد مصرف و دوزاژ: مهار کننده های HMG-COA ردوکتاز همراه با رعایت رژیم غذایی در هیپرکلسترولمی اولیه و در بیماران با افزایش LDL و با ریسک بالای CHD که به رژیم غذایی یا دیگر اقدامات اولیه پاسخ نداده اند استفاده می شوند. این داروها ممکن است برای کاهش LDL در بیماران مبتلا به افزایش همزمان کلسترول و تری گلیسیرید خون نیز مفید باشند.

دارو	دوز اولیه (mg/day)	دوز نگهدارنده (mg/day)	فواصل تنظیم دوزاژ	توضیحات
لواستاتین	۲۰ (همراه با شام)	۱۰-۸۰	هر ۴ هفته	دوز نگهدارنده می تواند به صورت QD یا منقسم همراه با غذا مصرف شود
فلوواستاتین	۲۰ (هنگام غروب)	۴۰-۲۰ (هنگام غروب)	هر ۴ هفته	دوز ۴۰ میلی گرم می تواند به صورت BID داده شود

توجه ۱: توصیه شده در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ایمنوساپرسیو می باشند در صورت نیاز به مصرف لواستاتین این دارو با دوز ۱۰ میلی گرم در روز شروع شده و نباید از ۲۰ میلی گرم در روز تجاوز کند.

توجه ۲: در بیماران با نارسایی کلیوی شدید ($CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$) در صورت مصرف دوزهای بیشتر از ۲۰ میلی گرم در روز لواستاتین باید بیمار بدقت تحت نظر باشد.

توجه ۳: در اکثر مطالعات بالینی در بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی فامیلی هتروزیگوت دوز دو بار در روز لواستاتین اثربخشی بیشتری نسبت به تک دوز آن داشته است. اما در بیمارانی که راحتی دوزاژ آنها اهمیت دارد به ویژه اگر هیپرکلسترولمی متوسط وجود دارد رژیم تک دوز ارجح می باشد.

عوارض جانبی: معمولاً لواستاتین با دوز معمول خوب تحمل می شود و احتمال عوارض جانبی ناشی از آن کم است. عوارض جانبی که منجر به قطع مصرف دارو گردد در حدود ۲٪ بیماران دیده شده است. شایعترین عارضه جانبی دارو اختلالات گوارشی و سردرد است که به ندرت به قطع درمان نیاز می باشد.

عوارض گوارشی: معمولاً خیف و گذرا است و شامل درد شکمی ضربان دار، کرامپ، اسهال و یا یبوست، تهوع و سوء هاضمه می باشد (۶-۴٪)، استفراغ، طعم غیرطبیعی، تحریک معده و پانکراتیت نیز گزارش شده است.

عوارض کبدی: افزایش ترانس آمینازهای سرم بخصوص SGPT (افزایش قابل توجه غلظت ترانس آمینازها معمولاً پس از ۶-۳ ماه از شروع درمان با لواستاتین رخ می‌دهد)، با شیوع کمتر افزایش گذرای غلظت آلکالن فسفاتاز، گاماگلو تاریل ترانسفراز (GGT)، هپاتیت، کبد چرب و به ندرت نارسائی برق‌آسای کبد، سیروز و هپاتوما نیز با مصرف این دارو دیده شده است.

عوارض اسکلتی - عضلانی: شامل افزایش معمولاً برگشت پذیر غلظت کراتین کیناز سرمی (CPK) با منشاء غیر قلبی و گاهاً قلبی، میالژی (۱-۳٪)، میوپاتی (۰/۵٪) و به ندرت رابدومیولیز می‌باشد. رابدومیولیز معمولاً چند هفته تا چند ماه پس از شروع درمان با لواستاتین ایجاد می‌شود و علائم آن به طور معمول چند روز تا چند هفته پس از قطع مصرف دارو و شروع درمان علامتی و حمایتی (تجویز مایعات وریدی، همودیالیز) بهبود می‌یابد.

عوارض CNS: شایعترین عارضه CNS سردرد است (۹٪) از عوارض شایع دیگر می‌توان سرگیجه، بی‌خوابی و با شیوع کمتر ناخوشی، خستگی و تغییرات روانی را نام برد.

عوارض پوستی: شامل بثورات جلدی و خارش (۵٪) با شیوع کمتر اریتم مولتی فرم، تغییر رنگ پوست، خشکی پوست و مخاط و به ندرت افزایش حساسیت به دارو مانند شوک آنافیلاکسی، آنژیوادم، سندرم شبه لوپوس.

عوارض خونی: ANA، آنمی همولیتیک، لکوپنی و افزایش ESR.

موارد منع مصرف: بیماری فعال کبدی، حاملگی یا زنانی که در آینده نزدیک تصمیم به بارداری دارند و شیردهی.

موارد احتیاط: الکلیسم، سابقه بیماری کبدی (امکان افزایش بیشتر در آنزیمای کبدی)، پیوند اعضا همراه با درمان ایمنوساپرسیوها) افزایش خطر میوزیت، رابدومیولیز و نارسایی کلیوی، حساسیت به دارو، شرایطی که نارسایی کلیوی ناشی از رابدومیولیز را تسریع می‌سازند مانند هیپوتانسیون، عفونت حاد جدی، اختلالات شدید متابولیک، اندوکراین یا الکترولیت، حمله‌های صرعی کنترل نشده، جراحی وسیع و یا تروما.

مسمومیت حاد: علائم آن بسیار کم است و باید درمان علامتی صورت گیرد.

تداخلات دارویی:

ضدانعقادها: مصرف همزمان ضدانعقادها و خوراکی و استاتین‌ها باعث افزایش غلظت خونی ضدانعقادها و افزایش احتمال خونریزی می‌گردد.

کلسترآمین یا کولستپول: کاهش زیست دست‌یابی استاتین‌ها، بنابر این در صورت نیاز به مصرف همزمان این داروها بخاطر اثر سینرژیسم آنها توصیه شده است که مهارکننده‌های HMG-COA ردوکتاز ۴ ساعت بعد از کلسترآمین یا کولستپول داده شوند.

سیکلوسپورین، اریترومایسین، مشتقات اسیدفبیریک، ایمنوساپرسیوها، نیاسین: افزایش خطر رابدومیولیز و نارسائی حاد کلیوی، در صورت نیاز به مصرف مهار کننده‌های HMG-COA ردوکتاز با این داروها باید علائم میوپاتی یا رابدومیولیز مانیتور شود.

لوتیروکسین: مصرف همزمان با لواستاتین منجر به افزایش اثر لوتیروکسین می‌شود.

ایتراکونازول یا کتوکونازول: افزایش غلظت سرمی لواستاتین (۲۰ برابر).

توصیه‌ها:

- لواستاتین باید به منظور زیست دست‌یابی بهتر با غذا و فلواستاتین می‌تواند با غذا یا معده خالی مصرف شود.
- زمانیکه این دو دارو به صورت دوز منفرد استفاده می‌شود مصرف آنها در شب اثربخشی بیشتری دارد بدلیل اینکه بیشترین سنتز کلسترول در طی شب صورت می‌گیرد.
- ایمنی و اثربخشی این داروها در اطفال مشخص نشده است.

- مطالعات انجام شده مشکل خاصی در افراد مسن (۶۵ سال و بالاتر) نشان نداده است که استفاده از این داروها را در این دسته از بیماران محدود نماید.
 - تستهای مانیتورینگ بیمار شامل اندازه‌گیری کلسترول، تری‌گلیسرید و آنزیمهای کبدی می‌باشد. کلسترول و تری‌گلیسرید باید ۴ هفته پس از شروع درمان و سپس بصورت دوره‌ای در طی درمان و ترانس‌آمینازها باید قبل از شروع درمان، هر ۶ هفته در طول ۳ ماه اول درمان، هر ۸ هفته در باقیمانده سال اول درمان و سپس در فواصل ۶ ماه اندازه‌گیری شوند.
 - اگر در طول درمان با این داروها درد و حساسیت عضلانی ایجاد شود یا بیمار همزمان تحت درمان با نیاسین، مشتقات اسیدفبیریک و یا ایمنوساپرسیوها باشد باید میزان کراتین کیناز (CK) سرمی اندازه‌گیری شود.
 - اگر غلظت ترانس‌آمینازها به ۳ برابر حد بالای نرمال رسید یا اگر غلظت کراتین کیناز سرمی به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت یا میوزیت ایجاد شد درمان با این داروها باید قطع گردد.
 - لواستاتین باید در دمای زیر $c 40 (F 104)$ ترجیحاً بین $c 30-15 (F 86-59)$ و فلوواستاتین در دمای زیر $c 30 (F 86)$ در ظروف کاملاً دربسته و مقاوم به نور نگهداری شوند.
- ارزیابی کلی: دیده شده است که متعاقب درمان با استاتین‌ها بهبود زودرس در عملکرد سلولهای اندوتلیال ایجاد می‌شود که از طریق رهاسازی وازودیلاتورهایی مانند اکسیدنیتریک از سلولهای اندوتلیال می‌باشند. این اثر که هم قبل و هم در طی کاهش سطح LDL صورت می‌گیرد، در عرض چند هفته تا چند ماه باعث افزایش اتساع شریانها و جریان خون آنها می‌گردد. مطالعات صورت گرفته با استاتین‌ها نشان داده‌اند که کاهش مؤثر LDL طی درمان با این داروها باعث کاهش موربیدیت قلبی-عروقی و نیز مرگ و میر کلی در بیماران با CHD شناخته می‌شود. از سوی دیگر درمان با این داروها عوارض ناخواسته کمتری نسبت به سایر داروهای ضدچربی در طولانی مدت داشته و نه تنها باعث افزایش مرگهای غیرقلبی نمی‌گردد بلکه باعث کاهش حوادث عروق مغزی نیز می‌شود. برای مشاهده اثر مفید استاتین‌ها در کاهش حوادث قلبی-عروقی باید این داروها ۶ ماه تا ۲ سال مصرف شوند.

References:

- 1- **Harrisons principles of Internal Medicine 14 th.Edition-1998.**
- 2- **AHFS Drug information 1995.**
- 3- **Martindale, the extra pharmacopoeia 31 (1996).**
- 4- **USPDI for the health care professional (1999).**
- 5- **UP to date(1999).**

سئوالات برگزیده:

- ۱- چرا توصیه می‌گردد استاتین‌ها در شب مصرف شوند؟
- ۲- در بیمارانیکه بطور همزمان تری‌گلیسرید و LDL بالائی داشته باشند ترکیب درمانی ارجح کدام است؟
- ۳- در یک بیمار تحت درمان با لواستاتین در چه صورت درمان باید قطع گردد؟
- ۴- در یک فرد با CHD ثابت شده و LDL بالا درمان داروئی ضدچربی، در چه سطحی از LDL خون باید شروع شده و در چه سطحی نگهداشته شود؟
- ۵- اولین اقدام درمانی در بیماران هیپرلیپیدمی چیست؟
- ۶- در یک بیمار تحت درمان با داروهای ضدانعقاد خوراکی مصرف لواستاتین باید چگونه باشد؟