

دسته دارویی	لیپوپروتئین هدف	دوز معمول تجویز	مهمترین عوارض جانبی	نکات قابل توجه
<p>رزین های اسیدهای صفراوی</p> <p>نسل قدیم:</p> <p><i>Cholestyramine</i></p> <p><i>Colestipol</i></p> <p>نسل جدید:</p> <p><i>Colesevelam</i></p>	<p>⊕ LDL: 15-30% ↓</p> <p>➤ TG: * -</p> <p>➤ HDL: no effect</p>	<p>Cholestyramine:</p> <p>4 g PO Q 12-24hr (max= 32gr/day)</p>	<p>عوارض گوارشی مانند نفخ و یبوست. برای کاهش یبوست، مصرف فیبرهای طبیعی و مصرف پسیلیوم توصیه می شود. سوزش سر دل و اسهال (گاهاً به صورت استاتوره) نیز از سایر عوارض مشاهده شده می باشد</p>	<p>پودر باید با نوشیدنی های بدون گاز مانند آب پرتقال یا آب سیب مخلوط شده و بدون بلع هوای اضافی مصرف شود. طی درمان با این داروها، مصرف مایعات و فیبر باید افزایش یابد. به دلیل تداخل در جذب بسیاری از داروها، مصرف سایر داروها باید ۱ ساعت قبل یا ۴ ساعت بعد از رزینهای صفراوی (به ویژه نسل قدیم) صورت گیرد.</p> <p>آزمایشات پروفایل لیپیدی هر ۴-۸ هفته، تا پیش از رسیدن به دوز ثابت و پس از آن هر ۶-۱۲ هفته صورت می گیرد. به دلیل اینکه رزین های صفراوی جذب سیستمیک ندارند، در خانمهای باردار و شیرده انتخابی می باشد.</p> <p>* با توجه به احتمال افزایش TG در بیمارانی که تری گلیسیرید بالا دارند، ترجیحاً از داروهای این دسته در این بیماران استفاده نشود.</p>
<p>مهارکننده های جذب کلسترول</p> <p><i>Ezetimibe</i></p>	<p>⊕ LDL: 17% ↓</p> <p>➤ TG: 7% ↓</p> <p>➤ HDL: 1% ↑</p>	<p>10 mg/day PO</p>	<p>اسهال، درد مفاصل و خستگی، سرفه. افزایش آنزیمهای کبدی به ویژه در مصرف همزمان با استاتینها</p>	<p>به دلیل افزایش قابل توجه اثر (افزایش 20-10 درصدی در کاهش LDL)، این داروها معمولاً در درمان ترکیبی با استاتینها استفاده می شوند. در صورت مصرف همزمان با استاتین ها باید تستهای کبدی به دقت کنترل شود</p>
<p>روغن ماهی</p> <p>که حاوی اسیدهای چرب بلندزنجیر غیر اشباع (Omega-3)، EPA و DHA می باشد.</p>	<p>➤ LDL: 4-49% ↑</p> <p>⊕ TG: 23-35% ↓</p> <p>➤ HDL: 5-9% ↑</p>	<p>3 gr/day (max= 6gr/day)</p>	<p>دیس پیسی، اسهال، تغییر بوی دهان</p>	<p>دوز پذیرفته شده توسط FDA برای $TG > 500 \text{mg/dL}$، 4gr/day می باشد.</p> <p>مصرف امگا ۳ می تواند با افزایش زمان خونریزی همراه می باشد هرچند از لحاظ بالینی این مسئله چندان حائز اهمیت نمی باشد.</p>

نکات قابل توجه	مهمترین عوارض جانبی	دوز معمول تجویز	لیپوپروتئین هدف	دسته دارویی
<p>مصرف دارو باید با دوز کم منقسم آغاز شده و به آهستگی دوز آن افزایش یابد.</p> <p>این دارو جزو محدود داروهای موثر در کاهش Lp(a) (↓ 30%) محسوب میشود.</p> <p>به منظور کاهش عوارض توصیه می شود که دارو با غذا مصرف شده و نیم ساعت پیش از اولین دوز روزانه نیاسین، 325mg آسپیرین مصرف شود. تست آنزیمهای کبدی، اوریک اسید و گلوکز به صورت پایه ای و سپس هر ۶-۸ ماه صورت می گیرد.</p> <p>آزمایشات پروفایل لیپیدی در دوز دارویی 1000-1500mg/day به صورت دوره ای و در مصرف طولانی مدت هر ۶-۱۲ ماه یکبار باید صورت بگیرد.</p>	<p>خستگی، عوارض گوارشی.</p> <p>فلاشینگ، سردرد و خارش (که در فرمولاسیون های کریستالی بیشتر از فرمولاسیون آهسته رهش دیده می شود)</p> <p>سمیت کبدی و افزایش آنزیمهای کبدی که در فرمولاسیون آهسته رهش بیشتر دیده می شود.</p> <p>افزایش مقاومت به انسولین و کاهش تحمل گلوکز به ویژه در بیماران دیابتی، افزایش سطح اوریک اسید خونی نیز می تواند منجر به عود نقرس گردد.</p>	<p>250mg/day و هر ۴-۷ روز دوز افزایش یابد تا به دوز درمانی 1.5-2gr در ۳-۴ دوز منقسم برسد.</p> <p>Max=6 gr/day</p>	<p>LDL: 15-25% ↓</p> <p>TG: 25-30% ↓</p> <p>HDL: 15-35% ↑</p>	<p>نیاسین (نیکوتینیک اسید - ویتامین B₃)</p>
<p>این داروها اثرات خونریزی ناشی از مشتقات کومارینی (وارفارین) را بیشتر می کنند.</p> <p>بر خلاف استاتین ها که در مطالعات بسیاری، در کاهش مرگ به علل مختلف (All Cause Mortality) نقش بسزایی داشته اند، به نظر می رسد که مشتقات فیبریک اسید، اثری بر کاهش مرگ و میر به علل قلبی ندارد و علاوه بر آن میزان مرگ به علل مختلف غیر قلبی را افزایش می دهد، بنابراین برای پیشگیری ثانویه^۱، به عنوان خط دوم درمان و پس از استاتینها قرار می گیرند.</p> <p>مشتقات فیبریک اسید بهتر است در نارسایی کلیوی و کبدی مورد استفاده قرار نگیرند.</p>	<p>عوارض گوارشی، میوپاتی، راش جلدی، افزایش سطح آمینوترانسفرازها و آلکالین فسفاتاز، افزایش سنگ های صفاوی، افزایش ریسک پانکراتیت در بیماران با سطح TG متوسط یا پایین.</p>	<p>Gemfibrozil: 600 mg Q12 hr</p> <p>Fenofibrate: 145 mg/day</p>	<p>Gemfibrozil: LDL: 10-15% ↓ TG: 35-50% ↓ HDL: 5-20% ↑</p> <p>Fenofibrate: LDL: 6-20% ↓ TG: 41-53% ↓ HDL: 5-20% ↑</p>	<p>مشتقات فیبریک اسید Gemfibrozil Fenofibrate</p>

¹ پیشگیری ثانویه به معنای تجویز داروهای آنتی هایپرلیپیدمیک در بیمارانی است که سابقه بیماری قلبی عروقی دارند.

دسته دارویی	لیپوپروتئین هدف	دوز معمول تجویز	مهمترین عوارض جانبی	نکات قابل توجه
<p>مهارکننده های آنزیم HMG-CoA Reductase (استاتینها)</p> <p>Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin</p>	<p>⊕ LDL: 20-60% ↓</p> <p>⊕ TG: 10-35% ↓</p> <p>➤ HDL: 5-8% ↑</p>	<p>در جدول داروهای استاتینی به تفصیل بررسی شده است</p>	<p>سردرد، درد عضلانی، عوارض گوارشی (درد شکمی، یبوست، نفخ) که معمولاً گذرا بوده و با ادامه مصرف دارو قطع می شود.</p> <p>عوارض حائز اهمیت این دسته شامل افزایش آنزیمهای کبدی و میوپاتی می باشد* .</p> <p>بین داروهای این دسته، پراواستاتین و روزواستاتین کمترین عوارض جانبی را دارند.</p> <p>همچنین به نظر میرسد میزان پروتئوریا و تومورهای کبدی به ویژه در بیمارانی که دوز بالایی از استاتینها دریافت می کنند، بیشتر است.</p>	<p>میزان کاهش تری گلیسیرید در داروهای این دسته به طور مستقیم با قدرت دارو در کاهش LDL مرتبط می باشد. همچنین در بیمارانی که سطح TG پیش از درمان در آنها بیشتر است، درصد کاهش TG نیز افزایش می یابد.</p> <p>کارایی بسیاری از استاتین ها در صورتی که عصر هنگام مصرف شود، به دلیل همزمانی با تولید کلسترول در بدن، افزایش می یابد.</p> <p>به دلیل کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی و افزایش پایداری پلاکهای اسکروتیک توسط داروهای این دسته، استاتینها بدون توجه به پروفایل لیپیدی در بیماران سندرم حاد کرونری تجویز می شود.</p> <p>داروهای در دسته برای زنان باردار، شیرده و زنانی که تمایل به بارداری دارند منع مصرف دارد (X category)</p> <p>بررسی پروفایل لیپیدی هر ۴-۸ هفته پس از تغییر دوز دارو و سپس در طولانی مدت هر ۶-۱۲ ماه صورت می گیرد.</p>
<p>نئومایسین</p>	<p>⊕ LDL: 25% ↓</p> <p>➤ TG: no effect</p> <p>➤ HDL: no effect</p>	<p>2gr/day</p>	<p>سمیت گوسی و کلیوی که معمولاً در دوزهای مورد استفاده در هایپرلیپیدمی دیده نمی شود.</p>	<p>مصرف نئومایسین با دوز عنوان شده، علاوه بر کاهش LDL بر کاهش Lp(a) نیز موثر می باشد.</p>

*در صورتی که ALT یا AST یک تا سه برابر حد نرمال افزایش یابد، نیازی به قطع مصرف استاتین نمی باشد. اما در صورتی که افزایش آمینوترانسفرازهای کبدی بیش از ۳ برابر حد نرمال باشد، بیمار باید مانیتور گردد. و در صورتی که افزایش آنزیمهای کبدی تداوم داشته باشد یا عوارض کبدی دیگر مانند هپاتومگالی، زردی، افزایش بیلی روبین مستقیم در بیمار مشاهده شود، مصرف استاتین ها باید قطع گردد. به طور کلی برای مانیتورینگ عوارض کبدی استاتینها، پایش آمینوترانسفرازهای خونی به صورت پایه ، هر ۱-۲ ماه و سپس هر ۶-۱۲ ماه صورت می گیرد. در صورتی که بیمار داروی دیگر با عوارض کبدی مشخص مصرف میکند، پایش بیمار باید با تواتر بیشتری صورت بگیرد.

جدول شماره ۲ - مقایسه داروهای دسته استاتین

Pitavastatin [☆]	Pravastatin [☆]	Fluvastatin [☆]	Rosuvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Atorvastatin	انواع استاتین
31-41%	19-40%	17-33%	52-63%	28-41%	29-48%	38-54%	درصد کاهش LDL-C
1-4 mg	10-40 mg	20-80 mg	10-40 mg	10-40 mg	20-80 mg*	10-80 mg	دوز تجویزی
کاهش جذب	کاهش جذب	ناچیز	ندارد	ندارد	افزایش جذب	ندارد	تاثیر غذا در جذب دارو
بدون تفاوت (به دلیل نیمه عمر بالا)	بدون تفاوت (به دلیل نیمه عمر بالا)	صبح یا عصر	بدون تفاوت (به دلیل نیمه عمر بالا)	عصرها	صبح یا عصر	بدون تفاوت (به دلیل نیمه عمر بالا)	بهترین زمان مصرف
CYP2C9	Sulfation	CYP2C9	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	ایزوانزیم متابولیزه کننده**
دارد	ندارد	ندارد	ندارد	دارد	دارد	دارد	متابولیت فعال

☆ در بازار دارویی ایران موجود نمی باشند.

* در مورد لوواستاتین، مصرف دو بار در روز دارو نسبت به مصرف یکبار در روز، منجر به کاهش بیشتری در سطح LDL-C می شود.

** اهمیت بالینی این مسئله آن است که استاتینهای متابولیزه شونده توسط ایزوانزیم CYP3A4، در حضور داروهای مهارکننده یا داروهایی که به صورت رقابتی توسط این سیتوکروم تجزیه می شوند، سطح پلاسمایی بیشتر و احتمالاً عوارض بیشتری از خود نشان می دهند. مهمترین داروهای این دسته شامل ماکرولیدها، سیکلوسپورین، کتوکونازول، برخی از مهارکننده های پروتئاز، نفازودون، تاکرولیموس، پاروکستین، ونلافاکسین و فیبراتها می باشند. همچنین داروهای مهارکننده ایزوانزیم CYP2C9، مانند کتوکونازول، مترونیدازول، آمیودارون و سایمتیدین نیز می توانند منجر به افزایش سطح استاتینهای متابولیزه شونده توسط ایزوانزیم CYP2C9 گردد.

افزایش خفیف در(Creatine phosphokinase) CPK، در بیمارانی که استاتین دریافت می کنند، به ویژه در صورت افزایش فعالیت فیزیکی عادی می باشد. این افزایش CPK با درد و ضعف ماهیچه ای همراه است. در صورتی که درد یا ضعف ماهیچه ای، با افزایش CPK بیش از ۱۰ برابر نرمال همراه باشد، مصرف استاتینها تا زمان نرمال شدن CPK باید متوقف شود. در صورت متوقف نشدن مصرف استاتینها، امکان میوگلوبینوریا و آسیب کلیوی وجود دارد. ریسک بروز میوپاتی در بیمارانی که آتورواستاتین، سیمواستاتین و لوواستاتین مصرف می کنند بیشتر است. میوپاتی ناشی از استاتین ها به ویژه در بیمارانی که همراه استاتینها، جمفیروزیل یا داروهایی که سطح استاتین را افزایش می دهند(مانند ماکرولیدها)، بیشتر دیده می شود. در صورت نیاز به مصرف همزمان استاتین ها با مشتقات فیبریک اسید گزینه انتخابی فنوفیبرات می باشد

مقایسه قدرت اثر داروهای دسته استاتین در کاهش LDL-C:

Rosuvastatin > Atorvastatin > Simvastatin > Pitavastatin > Lovastatin > Pravastatin > Fluvastatin

این در حالیست که اثر روزواستاتین در افزایش HDL-C بیشتر از لوواستاتین و لوواستاتین بیشتر از آتورواستاتین است.

از لحاظ کاهش TG، روزواستاتین و آتورواستاتین بیشترین اثر را دارند. بدین ترتیب روزواستاتین قوی ترین دارو در کاهش LDL-C، TG و افزایش HDL می باشد.

References:

- 1.. *Harrison's principles of internal medicine*, 18th ed. Chapter 356; pp 3582-3598.
2. *Goldman Cecil's Medicine*, 24th ed. Chapter 213; pp 1538-1547.
3. *Applied Therapeutics*, 10th ed. Chapter 13; pp 294-308.
4. *Katzung and Trevor's Pharmacology*, 12nd ed. Chapter 34; pp 635-651.
4. www.uptodate.com
5. www.medscape.com