

# فلوواستاتین و مقایسه اجمالی آن با دیگر استاتین‌ها

دکتر علی تقوی

بخش تحقیقات شرکت داروسازی دامبران

## مقدمه

مطالعات گوناگون بالینی بالا رفتن سطح سرمی کلسترول تام، LDL-C و آپولیپوپروتئین C را در پیشرفت آترواسکلروز در انسان به اثبات رسانده است. تحقیقات اپیدمیولوژی مشخص نمود که مرگ و میر و شیوع بیماری به طور مستقیم با افزایش کلسترول تام و LDL-C و به صورت معکوس با کاهش سطح HDL-C متناسب است. در مطالعه‌ای که در مرکز تحقیقاتی LRCCPPT در آمریکا بر روی ۲۸۰۶ بیمار میان سال مبتلا به هیپرلیپید می نوع II به انجام رسید مشخص شد که کاهش ۸ درصد کلسترول تام خون و ۱۱ درصد LDL-C سرمی سبب کاهش قابل توجهی در شیوع سکته قلبی می‌شود (۱۹ درصد کاهش) (۲).

مهارکننده‌های آنزیم هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآنزیم A (HMG-CoA) که در اینجا منظور خانواده استاتین‌ها می‌باشند، کارآیی فوق‌العاده‌ای در کاهش کلسترول تام و LDL-C از خود نشان می‌دهند که در این میان فلوواستاتین سدیم از جهاتی برتر است. از این رو، جهت تشریح بهتر به بحث در خصوص این خانواده و معرفی بیشتر فلوواستاتین سدیم پرداخته می‌شود. اعضای رایج خانواده استاتین‌ها عبارتند از: فلوواستاتین (Fluvastatin)، لوواستاتین (Lovastatin)، پراواستاتین (Pravastatin) و سیمواستاتین (Simvastatin) می‌باشند. در این میان بجز فلوواستاتین که از طریق سنتز شیمیایی تولید می‌شود، بقیه از کشت مخمرها استخراج می‌گردند.

## مکانیسم اثر

استاتین‌ها به‌طور کلی به‌صورت رقابتی آنزیم HMG-COA ردوکتاز را مهار کرده و از تبدیل HMG-COA به موالونات ممانعت به‌عمل می‌آورند. در نتیجه مهار موالونات به‌عنوان پیش‌ساز سنتز کلسترول در سلولهای کبدی مهار می‌شود. در یک واکنش عکس‌العملی رسپتورهای LDL موجود در سطح سلولهای کبدی افزایش چشمگیری یافته و بدین وسیله سطح سرمی LDL-C کاهش می‌یابد. از طرفی، با تأثیر مستقیم این داروها، سنتز LDL نیز در سلولهای کبدی کاهش می‌یابد. همچنین استاتین‌ها به نسبت متفاوتی از یکدیگر سبب کاهش تری‌گلیسیرید و VLDL و افزایش سطح سرمی HLP می‌شوند که در نهایت، علاوه بر کاهش کلسترول سبب کاهش لیپیدهای سرمی نیز می‌شوند (۱).

## فارماکوکینتیک

در میان استاتین‌ها، فلواستاتین‌ها به سرعت و به‌طور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شود

(بیش از ۹۰ درصد) و در زمانی کمتر از یک ساعت، حداکثر غلظت مؤثری را ایجاد می‌کند. برخلاف فلواستاتین، لواستاتین پایین‌ترین جذب را در بین استاتین‌ها دارا می‌باشد (۳۰ درصد جذب از دستگاه گوارش). همچنین جذب گوارشی آن به شدت متأثر از پر یا خالی بودن معده می‌باشد. در صورت مصرف لواستاتین با معده خالی جذب دارو از معده به شدت کاهش می‌یابد و باید همراه غذا مصرف شود. برعکس حضور یا عدم حضور غذا در معده تأثیری بر درصد جذب فلواستاتین نداشته، فقط ممکن است در زمان جذب دارو بر دستگاه گوارش تأثیر گذارد. جدول [۱] خلاصه‌ای از فراسنج‌های فارماکوکینتیک این خانواده را نمایش می‌دهد. فلواستاتین با ۹۸ درصد اتصال به پروتئینهای سرم بالاترین درصد پیوند پروتئینی را به خود اختصاص داده است. با وجود این که فلواستاتین بیشترین جذب گوارشی را دارا می‌باشد اما نیمه عمری متغیر بین ۰/۵ تا ۳/۱ ساعت را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد کاهش نیمه عمر فلواستاتین به علت متابولیزه شده آن به

| نام دارو        | جذب گوارشی (درصد) | فراهمی زمینی (درصد) | اتصال به پروتئین (سرم) (درصد) | نیمه عمر (ساعت) | زمان رسیدن به غلظت پلاسمایی (ساعت) | دفع دارو (درصد)   |
|-----------------|-------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------------|-------------------|
| فلواستاتین سدیم | بیش از ۹۰         | ۱۹-۲۹               | ۹۸                            | ۰/۵ تا ۳/۱      | ۰/۵ تا ۰/۷                         | مدفوع ۹۰ ادرار ۵  |
| لواستاتین       | ۳۰                | —                   | ۹۵                            | ۳               | ۲ تا ۲                             | مدفوع ۸۰ ادرار ۱۰ |
| پراواستاتین     | ۳۴                | ۱۸                  | ۵۰                            | ۲/۷ تا ۱/۳      | تقریباً ۱                          | مدفوع ۷۰ ادرار ۲۰ |
| سیمواستاتین     | —                 | —                   | ۹۵                            | —               | ۲/۴ تا ۱/۳                         | مدفوع ۶۰ ادرار ۱۳ |

متابولیت‌های غیرفعال باشد (برخلاف دیگر داروهای این خانواده). از لحاظ زمان رسیدن به غلظت مؤثر پلاسمایی فلواستاتین کمترین زمان (۵/۰ تا ۷/۰ ساعت) و لواستاتین بیشترین زمان (۲ تا ۴ ساعت) را در گروه استاتین‌ها از خود نشان داده‌اند.

### متابولیسم

فلواستاتین در کبد به شکل عمده از طریق هیدروکسیلاسیون کربن ۳ و ۵ حلقه اندول و به مقدار کمتر از طریق N-داسیلاسیون و بتا‌اکسیداسیون زنجیره جانبی متابولیزه می‌شود. متابولیسم هیدروکسیله آن به مقدار ناچیز دارای اثر فارماکوتیک می‌باشد اما در جریان خون وارد نمی‌شود. قسمت اعظم متابولیت‌های فلواستاتین در پلاسما غیرفعال بوده و از طریق صفرا به روده ریخته و دفع می‌شود. لواستاتین و سیمواستاتین از طریق هیدرولیزاسیون در بافت‌ها به متابولیت‌های گوناگون که اغلب دارای اثر فارماکولوژیک هستند تبدیل می‌شوند و بدین وسیله جذب کم گوارشی آنها تا حدودی جبران می‌گردد.

دفع از بدن در این خانواده بیشتر از طریق صفرا و کبد صورت می‌پذیرد که در این میان فلواستاتین با بیش از ۹۰ درصد دفع صفراوی بالاترین وابستگی را به کبد دارد. از این رو، با توجه به این‌که کمترین دفع کلیوی را فلواستاتین (مقدار کمتر از ۵ درصد) دارد، تجویز این دارو در بیماران مبتلا به نارسایی‌های کلیوی ارجح می‌باشد.

### موارد مصرف در مانی

فلواستاتین همانند دیگر استاتین‌ها به علت برخورداری از مکانیسم مهار آنزیم HMG-COA ردوکتاز به عنوان عامل کاهش دهنده کلسترول خون مورد مصرف قرار می‌گیرد. این دارو در درمان هیپوکلسترولمی اولیه نوع IIa و IIb که سطح کلسترول تام LDL-C در آنها بالا می‌باشد و به سایر رژیم‌های درمانی پاسخ مناسبی نمی‌دهند، همانند دیگر استاتین‌ها کاربرد دارد (۱).

تحقیقات نشان داده که در بیماران دیابتی مبتلا به هیپرلیپیدمی، در کاهش ابتلا به بیماری‌های کرونر مؤثر می‌باشد (۶). در بیماران مبتلا به دیابت محصولات حاصل از گلیکولاسیون گسترده به عنوان منابع قوی اکسیداتیو مطرح بوده که می‌توانند با تخریب DNA عوارض جدی و جبران‌ناپذیری را ایجاد کنند. تحقیقات اخیر بر روی بیماران مبتلا به دیابت تحت درمان با فلواستاتین مشخص می‌نماید که فلواستاتین و متابولیت‌هایش بر مهارکردن اثر اکسیداتیو عوامل مذکور در بیماران، به مراتب قوی‌تر از تیواوره و مانیتول اثر می‌گذارد، در حالی که در این تحقیق پراواستاتین و سیمواستاتین اثر محافظتی روشنی از خود نشان نداده‌اند (۳).

به علاوه، در آزمایش‌های به عمل آمده بر روی عوامل حاوی اکسیژن فعال و محصولات ناشی از گلیکولاسیون مشخص شد که فلواستاتین اثر جهش‌زایی این عوامل را کاهش می‌دهد. بنابراین، مصرف فلواستاتین در بیماران دیابتی می‌تواند خطر آسیب‌های دیابتی را کاهش دهد (۳). در ضمن، مشخص شده که اثر

آنتی‌اکسیداتیو فلواستاتین از مکانیسمی غیر از اثر مهارری آن بر آنزیم HMG-COA ردوکتاز پیروی می‌کند و این اثر اختصاصی می‌باشد (۳).

### سرطان‌زایی

مطالعات به عمل آمده بر روی موشهای آزمایشگاهی تحت درمان با فلواستاتین و لواستاتین با دوز چندین برابر مصرف در انسان سزارد ناچیزی از تومورزایی را نشان داد اما تاکنون هیچ نوع گزارشی دال بر بروز سرطان در اثر مصرف این داروها در انسان گزارش نشده است (۱).

همان‌طور که گفته شد تحقیقات اخیر اثر آنتی‌اکسیداتیوی فلواستاتین را بر روی عوامل مخرب DNA به اثبات رسانده است که این می‌تواند مفیدبودن مصرف فلواستاتین را در بیمارانی همچون مبتلایان به دیابت جهت پیش‌گیری از بروز سرطان توجیه‌پذیر سازد (۲،۵).

### تأثیر در باروری

در پژوهشهای به عمل آمده بر روی موشهای تحت درمان با فلواستاتین، هیچ‌گونه عارضه و یا نشانه‌ای از کاهش قدرت باروری مشاهده نشد اما در مطالعات مشابه به عمل آمده در تجویز لواستاتین، علیرغم عدم کاهش باروری در موشهای نر، آتروفی بیضه و کاهش اسپرماتوزن مشاهده گردید (۱).

### مصرف در دوران حاملگی

از آنجا که کلاسترول و استروئیدهای

ناشی از آن در رشد جنین تأثیر به‌سزایی دارد (سنتز استروئیدها و غشای سلولهای جنینی)، از این رو کلیه مهارکننده‌های آنزیم HMG-COA ردوکتاز در دوران حاملگی منع مصرف دارند و در صورتی که بیمار تحت درمان با استاتین‌ها آبتن شود باید درمان با استاتین‌ها به سرعت قطع شود و جهت ادامه درمان تجویز جم‌فیبروزیل با داشتن فاکتور C ارجح می‌باشد (۱،۲).

در جنین مادرانی که در سه ماهه اول بارداری از لوواستاتین استفاده کرده بودند عوارضی از جمله آنومالی‌های ستون فقرات، نداشتن مقعد، ایجاد فیستول بین‌نای و مری جنین مشاهده گردید (۱). بنابراین، توصیه می‌شود بانوان تحت درمان با استاتین‌ها از روشهای مؤثر پیش‌گیری از حاملگی استفاده کنند (کلیه استاتین‌ها در گروه X قرار دارند).

### مصرف در دوران شیردهی

با توجه به مضرات گفته شده در جنین و نیز به دلایل مشابه و با توجه به ترشح دارو در شیر مادر، مصرف استاتین‌ها برای نوزاد خطرناک بوده و بنابراین در دوران شیردهی استاتین‌ها منع مصرف دارند (گروه X).

### مصرف در کهن‌سالان

مطالعات به عمل آمده بر روی افراد با سن ۶۵ سال مشخص نمود مصرف استاتین‌ها هیچ‌گونه اختلال ناشی از بالا بودن سن بیمار را ایجاد نمی‌کند. بنابراین، در کهن‌سالان مصرف استاتین‌ها محدودیتی ندارد (۱).

## تداخل‌های دارویی

با توجه به اثرات فارماکودینامیک این گروه برخی تداخلات دارویی متحمل است که در برخی از اعضا بیشتر و در برخی کمتر بروز می‌کند. براساس آخرین بررسی‌های به عمل آمده بر روی اثر مهارتی استاتین‌ها بر آنزیم  $CYP_{3A4}$  که در متابولیسم کبدی داروها نقش دارد مشخص شد که لوواستاتین و سیمواستاتین بر روی متابولیسم اکسیداتیو مگزانولام (به عنوان یک مدل آزمایش) به مراتب قوی‌تر از فلوواستاتین عمل می‌کنند (۴). بنابراین، در تداخل‌های دارویی استاتین‌ها در مواردی که به ناچار باید داروهای مورد تداخل را تجویز نمود، فلوواستاتین با توجه به کمترین تأثیر بر این آنزیم به عنوان اولین انتخاب مطرح خواهد بود.

از تداخل‌های استاتین‌ها می‌توان به تداخل با داروهای زیر اشاره نمود:

**ضد انعقادها:** کومارین یا مشتقات ایندندینون با توجه به کاهش پیوند پروتئینی ضدانعقادها در مصرف همراه با استاتین‌ها، افزایش زمان خون‌ریزی (PT و PTT) پیش بینی می‌شود و بنابراین کنترل زمان انعقاد در طول درمان و کاهش دوز ضدانعقادهای توصیه می‌شود.

**کلستیرامین و کلستینپول:** مصرف همزمان این داروها با استاتین‌ها سبب کاهش فراهمی زیستی استاتین‌ها شده، بنابراین توصیه می‌شود کلستیرامین و کلستینپول ۴ ساعت قبل از مصرف این گروه دارویی مصرف شود.

از آنجا که مصرف کلستیرامین باید بعد از غذا صورت گیرد و از طرفی پر یا خالی بودن معده در جذب استاتین‌ها تأثیر گذرا می‌باشد و با توجه به این‌که جذب فلوواستاتین بدون تأثیر از پر

یا خالی بودن معده صورت می‌گیرد (برخلاف لوواستاتین و دیگر اعضا). از این رو، مصرف فلوواستاتین در اینجا نیز ترجیح دارد (۱،۲).

**اریترومایسین، جم فیپروزیل، نیاسین، سیکلوسپورین و دیگر سرکوب‌کننده‌های ایمنی:** گزارش‌ها حاکی از آن است که مصرف همزمان داروهای اخیر با لوواستاتین سبب ایجاد مواردی از بیماری را بدومیولیز (تخریب سلولهای عضلانی) شده است (۱). علی‌رغم آنکه گزارشی دال بر مشاهده چنین تداخلی با مصرف فلوواستاتین منتشر نشده است اما توصیه شده بیماران تحت درمان همزمان استاتین‌ها و داروهای مذکور، به طور دقیق از نظر علائم میوپاتی و رابدومیولیز تحت کنترل قرار گیرند.

**دیگوکسین:** افزایش جزئی در غلظت پلاسمایی دیگوکسین در بیماران تحت درمان همزمان دیگوکسین و سیمواستاتین گزارش شده است. با وجودی که این افزایش آنچنان محسوس نبوده است اما کنترل غلظت دیگوکسین توصیه می‌شود (۱،۲).

**سایمتیدین، رانیتیدین، امپرازول و ریفاپیمین:** از آنجا که این دارو با کاهش کلیرانس پلاسمایی اکثر داروها موجب افزایش غلظت پلاسمایی داروها می‌شوند، بنابراین کاهش کلیرانس پلاسمایی فلوواستاتین و دیگر استاتین‌ها و در نتیجه افزایش غلظت پلاسمایی آنها محتمل است (۲).

## عوارض جانبی

به‌طور کلی عارضه جانبی مهمی در اثر مصرف استاتین‌ها گزارش نشده اما همانند اکثر داروها واکنش‌هایی در اثر مصرف این گروه نیز

از آنجا که تحریک‌پذیری معده توسط ماده مؤثره فلواستاتین نسبت به دیگر اعضای گروه بارزتر است، فرمولاسیون آن به شکل کپسول (شکل رایج آن در بازارهای خارجی) توجیه‌پذیر می‌باشد.

با توجه به این که سازمان دارو و غذا در ایران در شرف تأسیس می‌باشد، به مسئولان محترم صاحب‌نظر در خصوص امور دارویی توصیه می‌شود که در هنگام صدور مجوز واردات و یا تولید داروهای جدید با احتیاط بیشتر و مطالعه گسترده‌تری اقدام نمایند، همچنین کشور را از جدیدترین و کارآمدترین روشهای دارویی جهان بهره‌مند سازند و با کم کردن داروهای متشابه، ارزش بیشتری جهت تأمین داروهای حیاتی اختصاص دهند.

#### منابع:

1. Drug information for the health care Professional. 19th ed. USA. Micromedex. 1997; 1-2: 1647 - 1651.
2. Ar KyR, et al. Physician's Desk Reference. 51 thed. Mont Vale: Medical Economics; 1997: 2395-2398, 1742-1746.
3. Imaeda A, Aoki T. Protective effects of Fluvastation against reactive oxygen species induced DNA damage and mutagenesis. Free Radic Res. 2001; 34(1): 33-44.
4. Ishigami M, Honda T. A Comparison of the effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A(HMG-CoA) reductase inhibitors on the Cyp<sub>3A4</sub>-dependent oxidation of mexazolam in vitro. Drug Metab Dispos. 2001; 29(3):282-288.
5. Yamamoto A, Ichiharak, H. Antioxidative effect of Fluvastation, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Pharmacology. 2001; 53(2): 227-232.
- ۶- کاکویی م «مترجم». هیپرلیپیدمی در دیابت. ماهنامه دارویی رازی. ۱۳۷۹؛ ۱۱: ۳۲-۳۴.

می‌تواند حادث شود که این عوارض احتمالی را می‌توان به سه دسته زیر تقسیم نمود:

■ عوارض نسبتاً شایع شامل اسهال، نفخ شکم، سوزش سردل، گیجی، سردرد، تهوع

■ عوارض با شیوع کمتر شامل کرامپ‌های ماهیچه، میوپاتی، میالژی، درد مفصل، عوارض عصبی شامل اختلال عملکرد اعصاب مغزی.

لازم به ذکر است این نوع عوارض با فلواستاتین نادر بوده و کمتر از ۲ درصد را شامل می‌شود (۱). در بیماران تحت درمان با لواستاتین و سیمواستاتین پانکراتیت حاد نیز مشاهده شده، در حالی که در دیگر اعضای گروه از جمله فلواستاتین چنین عارضه‌ای گزارش نگردیده است (۱).

■ عوارض نادر: از عوارض نادر استاتین‌ها می‌توان به نارسایی جنسی (Impotency) و اختلالات خواب اشاره نمود.

■ موارد منع مصرف: به‌طور کلی استاتین‌ها در بیماران مبتلا به هیپاتیت حاد، عفونت شدید، اختلالات الکترولیتی و ضربه‌ها منع مصرف دارند.

#### نتیجه‌گیری

استاتین‌ها به‌عنوان کاهش دهنده قوی کلسترول خون حرف اول را می‌زنند و در این میان فلواستاتین دارای اثرات و خصوصیات فارماکولوژیک ایده‌آلی بوده و می‌تواند به‌عنوان داروی برتر از این گروه مطرح باشد.

با توجه به اثر آنتی‌موتازنیستی و آنتی‌اکسیدانی فلواستاتین مصرف این دارو در هیپرکلسترولمی کهن‌سالان و مبتلایان به دیابت انتخابی‌تر خواهد بود.