

استاتین‌ها و بیماری‌های قلبی-عروقی

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

یکبار در روز برخی از آنها مورد پذیرش و رضایت بیماران است. این داروها حداقل عوارض (کمتر از ۱٪) را در برداشته و مرگ و میر بیماری‌های ناشی از هیپرکلسترلمی را حدود ۳۰٪ کاهش می‌دهند. آنزیم (HMG-COA) ردوکتاز در سنتز

نشان داده شده است که مهارکننده‌های آنزیم ۳- هیدروکسی متیل گلو تاریل کو آنزیم A (HMG-COA) ردوکتاز، (استاتین‌ها)، دارای تاثیر بسزایی در درمان هیپرکلسترلمی بوده و از نظر سلامتی رکورد بسیار خوبی دارند. مصرف



قبلی اختلاف کمی داشت و بعد از مطالعات فشرده و زیاد بالاخره مصرف این ماده در سال ۱۹۸۷ توسط FDA مورد تایید قرار گرفت و برای بیماران عرضه شد (۱). سپس به تدریج ترکیبات دیگر این گروه با نام‌های سیمواستاتین، پراواستاتین، فلوواستاتین، آتورواستاتین و سری و استاتین معرفی شدند. این ترکیبات از نظر فیزیکی شیمیایی اختلافاتی دارند که ممکن است در کاربرد کلینیکی آنها با اهمیت باشد. پراواستاتین یک ترکیب هیدروفیل است در صورتی که بقیه استاتین‌ها لیپوفیل می‌باشند. ترکیبات لیپوفیل برای ترشح بیشتر از ترکیبات هیدروفیل متابولیزه می‌شوند ولی ترکیبات هیدروفیل بیشتر بصورت دست نخورده از اندر ترشح شده و پتانسیل آنها برای تداخل دارویی کمتر است. لوواستاتین و سیمواستاتین به صورت پیش دارو هستند که بایستی در کبد به صورت متابولیت فعال درآیند ولی سایر مهارکننده‌های ردوکتاز ترکیبات فعالی می‌باشند. استاتین‌ها فراهمی زیستی نسبتاً کمی داشته و اولین عبور کبدی وسیعی را دارا هستند.

آتورواستاتین دارای بیشترین نیمه عمر (۱۱-۱۴ ساعت) بوده در حالی که بقیه استاتین‌ها نیمه عمری در حدود ۱/۲-۳ ساعت دارند (جدول ۱). این ترکیبات از راه خوراکی مصرف شده و بخوبی جذب می‌شوند. از نظر اتصال پرتیبینی نیز با هم فرق دارند مثلاً باندینگ پراواستاتین حدود ۵۰٪ است ولی بقیه استاتین‌ها بیش از ۹۵٪

کلسترل شرکت داشته و موجب کاتالیز تبدیل (HMG-COA) به موالونیک اسید می‌گردد. اسید موالونیک یک پیش‌تاز در سنتز کلسترل است. برخی متابولیت‌های قارچی مانند سیمواستاتین و پراواستاتین که مهارکننده این آنزیم هستند قادر به کاهش تولید کلسترل در کبد بوده و در نتیجه باعث افزایش گیرنده‌های لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) کلسترل در کبد می‌شوند (UP Regulation) و بدین ترتیب میزان غلظت کلسترل آزاد خون را پایین می‌آورند.

در یک بررسی که با سیمواستاتین در روی ۴۴۴ بیمار مبتلا به آنژین صدری که قبلاً دچار حمله قلبی شده بودند و کلسترل بالایی نیز داشتند انجام گرفت این دارو توانست در طول ۵/۵ سال، LDL کلسترل را حدود ۲۵٪ و مرگ و میر ناشی از بیماری کرونر را به ۴۲٪ کاهش دهد. به طور کلی این داروها از راه مهار رقابتی با آنزیم (HMG-COA) ردوکتاز جلو سنتز کلسترل را می‌گیرند.

خواص شیمیایی و فارماکوکینتیک

مواستاتین اولین مهارکننده (HMG-COA) ردوکتاز بود که در سال ۱۹۷۶ توسط Endo و همکارانش از کشت قارچ پنی‌سیلیوم جدا شده سپس توسط Brown و همکارانش در سال ۱۹۷۸ نشان داده که این ماده یک مهارکننده رقابتی این آنزیم می‌باشد. چندی بعد اولین داروی مورد مصرف در کلینیک از این گروه بنام لوواستاتین از کشت قارچ آسپرژیلوس بدست آمد که با ترکیب



جدول ۱- اثرات فارماکوکینتیک استاتین‌ها

پارامترها	آتورواستاتین	سری‌واستاتین	فلوواستاتین	لواستاتین	پراواستاتین	سیمواستاتین
مقدار مصرف (میلی گرم)	۸۰-۱۰	۰/۳-۰/۲	۸۰-۲۰	۸۰-۲۰	۴۰-۱۰	۸۰-۵
متوسط کاهش LDL	۶۰-۳۰٪	۲۸-۲۵٪	۲۴-۲۲٪	۴۰-۲۰٪	۴۰-۲۰٪	۴۵-۲۸٪
متوسط کاهش تری‌گلیسرید	۴۵-۲۶٪	۱۵-۵٪	۱۲-۷٪	۱۹-۱۰٪	۱۵-۹٪	۱۹-۴٪
متوسط افزایش HDL	۱۵-۵٪	۱۰-۵٪	۴-۲٪	۱۰-۷٪	۱۶-۱۲٪	۱۲-۵٪
متابولیت فعال	بلی	بلی	خیر	بلی	بلی	بلی
اتصال پرتئینی	۹۸٪	۹۹٪	۹۸٪	۹۵٪	۵۰٪	۹۵٪
نیمه عمر حذفی (ساعت)	۱۴	۲	۱/۲	۳	۱/۸	۲

هر کدام از یک ژن متفاوت مشتق می‌شوند و فعالیت آنها در افراد مختلف بسیار فرق می‌کند و این موضوع ممکن است حساسیت به تداخل‌های دارویی را در برخی بیماران افزایش دهد به طوری که تجویز دو دارو برای برخی بیماران سمی و برای عده‌ای دیگر غیرسمی است مثلاً حدود ۸٪ از مردم آمریکا فاقد ژنی هستند که تشکیل ایزوآنزیم سیتوکرم P₂D₆ را می‌دهد و چون بسیاری از داروهای قلبی عروقی و روانی توسط ایزوزیم P₂D₆ متابولیزه می‌شوند این بیماران در معرض خطر اثرات سمی داروها هستند و ایزوفورم سیتوکرم P₃A₄ تعداد زیادی از داروها و مواد داخلی بدن را متابولیزه می‌کنند که از جمله می‌توان از آنتی‌بیوتیک‌ها،

اتصال پرتئینی دارند. داروهایی که پرتئین باندینگ بالایی دارند می‌توانند با داروهای دیگر که خاصیت مشابه دارند تداخل عمل زیادی داشته باشند.

استاتین‌ها توسط آنزیم‌های کبدی و یا گاهی در جدار روده متابولیزه شده و به توسط کلیه ترشح می‌شوند. برخی از این متابولیت‌ها فعال بوده و خاصیت فارماکولوژیک شبیه اجداد خود را دارند (۴)، مهم‌ترین آنزیم‌هایی که در متابولیسم استاتین‌ها دخالت دارند سیتوکرم P₄₅₀ هستند که قسمت اعظم آنها در سلولهای کبدی یافت می‌شوند ولی در سلول‌های روده کوچک و کمتر در کلیه، ریه و برخی اعضاء دیگر هم وجود دارند و آنها را ایزوفورم می‌نامند زیرا



پیش‌تازهای آن از پلاسما می‌گردند. همچنین در این موقع ممکن است تولید VLDL به موازات تغییر ترکیب آن کاهش یابد و باین ترتیب برداشت VLDL از پلاسما زیاد می‌شود. بعد از افت ابتدایی میزان VLDL کلسترول پلاسما، میزان LDL کلسترول پایین آمده و به توسط مکانیسم‌های جبرانی، افزایش نسبی سنتز کلسترول تثبیت می‌شود که این عمل ناشی از القاء میزان آنزیم HMG-COA ردوکتاز می‌باشد (۱). استاتین‌ها LDL کلسترول را ۲۰-۶۰٪ و تری‌گلیسرید را ۱۰-۴۰٪ کاهش و HDL را ۵-۱۵٪ افزایش می‌دهند (جدول ۱).

آزمایشات بالینی نشان داده‌اند که این مواد خطر بیماری عروق کرونر و مرگ و میر کلی بیماران را کم می‌کنند. به طوری که اثر مفید آنها در کاهش مرگ و میر کلی حدود ۳۰٪ و مرگ و میر ناشی از بیماری عروق کرونر را در افراد با LDL بالا تا ۴۲٪ تقلیل می‌دهند.

در یک آزمایش بالینی در بیمارانی که سابقه انفارکتوس میوکارد داشتند و چربی خون آنها بالا بود پس از ۵ سال مصرف پراواستاتین حوادث عروق کرونر آنها ۲۴٪ کمتر از افرادی بود که دارو مصرف می‌کردند. مطالعات بر مبنای دوزاژ محدود دارو نشان داد که اگر استاتین‌ها را ۲ بار در روز مصرف کنند بیشترین اثر را خواهند داشت بغیر از اتورواستاتین که به علت نیمه عمر طولانی یکبار در روز کافی است و بهترین موقع تجویز آنها هنگام غروب آفتاب است.

ضدافسردگی‌ها، آنتی‌هیستامین‌ها، بنزودیازپین‌ها، استاتین‌ها، متوقف‌کننده‌های سیستم ایمنی و مهارکننده‌های پروتئاز را نام برد. استاتین‌ها از نظر راه‌های متابولیسم با هم اختلاف دارند و این موضوع می‌تواند در بروز تداخل داروها با آنها اهمیت پیدا کند. لواستاتین، سیمواستاتین، اتورواستاتین و سری و استاتین توسط سیتوکرم P_3A_4 متابولیزه می‌شوند، معذک راه‌های فرعی کم اهمیت‌تری نیز برای متابولیسم آنها وجود دارد. فلوواستاتین توسط ایزوفوم سیتوکرم P_2C_9 متابولیزه می‌شود، برعکس پراواستاتین توسط ایزوآنزیم‌های سیتوکرم P450 متابولیزه نمی‌شود به همین جهت وقتی آن را با سایر مهارکننده‌های این ایزوفورم توأمأ تجویز کنند از نظر بالینی تغییرات مشخصی اتفاق نمی‌افتد. (۳)

اثرات استاتین‌ها روی میزان لیپوپروتئین‌های پلاسما

این داروها قوی‌ترین مواد پایین‌آورنده LDL کلسترول پلاسما می‌باشند که در دسترس قرار دارند و عموماً در بیمارانی که LDL بالایی دارند مصرف آنها ترجیح داده می‌شود زیرا هم بهتر تحمل می‌شوند و هم از سایر داروها در این مورد بهتر اثر می‌کنند، استاتین‌ها ابتدا باعث نقصان بیوسنتز کلسترول در کبد شده سپس ذخیره‌های استرول داخلی سلولی را تخلیه می‌کنند و سپس گیرنده‌های LDL را افزایش داده و در نتیجه منجر به افزایش برداشت LDL و



اثرات کاهش چربی روی بیماری کرونر و مرگ و میر

در یک آزمایش که بر روی بیماران مبتلی به بیماری شدید کرونر انجام گرفت نشان داده شد که مصرف استاتین‌ها موجب کاهش معنی‌دار مرگ و میر بیماری‌ها شد که تحت درمان فعال با این داروها بودند و از نظر جنس مرد و زن تقریباً مشابه بود و تفاوت چندانی نشان نداد. ولی از نظر سنی کاهش خطر مطلق در افراد مسن بالاتر از ۶۵ سال تا اندازه‌ای بیش از جوانان بود. نتیجه کلی این آزمایشات مبین این یافته بود که این داروها وقوع حوادث کرونر را در کلیه گروه‌های جنسی و سنی حدود ۳۰٪ کاهش می‌دهد. (۲)

موضوع دیگری که از اهمیت زیادی برخوردار است گزارش می‌شود که مربوط به نتایج سه آزمایش بالینی انجام شده است مبنی بر اینکه استاتین‌ها یک اثر مستقیم ضد آترواسکلروتیک در جدار شریانها دارند و از طرف دیگر بعلت اثرات مفید آنها روی لیپیدهای سرم می‌توانند به‌طور مشخص جلو بیماری‌های قلبی و عروقی را بگیرند. این یافته‌ها این مبنا را تأیید میکند که استاتین‌ها در آزمایشات بالینی، بیماران دیابتیک را که با یک خطر مطلق بالاتر از عود بیماری قلبی عروقی روبرو هستند شامل می‌شود. امروزه بحث داغی در مورد واگذاری داروهای لواستاتین و پراواستاتین به صورت OTC در جریان است که البته FDA هنوز این مورد را نپذیرفته است زیرا معتقد است که پزشکان باید تعیین کنند که کدام دسته از بیماران

می‌توانند از این داروها استفاده کنند و اثرات جانبی آنها در نظر گرفته شود. در حالی که طرفداران OTC برایین باورند که چنانچه این داروها به آسانی در اختیار بیماران قرار گیرند. بیماریهای قلبی و عروقی کاهش می‌یابد. در حالی که به‌طور کلی داروها سالم و مؤثر هستند و آنالیزهای آماری نیز حکایت از آن دارد که داروهایی که چربی خون را پایین می‌آورند باعث جلوگیری از سومین انفارکتوس قلبی و مرگ ناشی از بیماری عروق کرونر می‌گردند و به‌طور کلی مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی را تخفیف می‌دهند.

استاتین‌ها علاوه بر نقصان کلسترل پلاسما می‌توانند موجب القاء برگشت آترواسکلروز عروق بحالت طبیعی نیز بشوند (باسیمواستاتین آزمایش شده است). به علاوه یک مطالعه آماری در بیماران دیابتیک نشان داد که پایین آمدن کلسترل توسط سیمواستاتین موجب بهبود پیش آگهی بیماران دیابتیک نیز می‌شود.

درست است که اثر مفید استاتین‌ها را روی وقایع کرونری وابسته به خواص هیپوکلسترل می‌دانند ولی به علت مولونیک اسید به توسط آنزیم HMG ردوکتاز در داخل سلول سنتز می‌شود این یک پیش‌تاز برای تعدادی از متابولیت‌ها است و اثراتی غیر از کاهش کلسترل ممکن است اثر آنتی‌اسکلروتیک استاتین‌ها را توجیه کند و کلیه وقایع در آبشار آتروژنیک مانند مهاجرت و پرولیفراسیون میوسیت‌های شریانی و رسوب



سایر ملکول‌های مؤثر در عملکردهای بدن مانند تنفس سلولی و شناسایی مجدد سلول به سلول نیز دخالت می‌نماید. بنابراین نبایستی تعجب کرد که مهارکننده‌های این آنزیم ممکن است علاوه بر کاهش LDL کلسترول، اجزاء تشکیل‌دهنده محیط عروقی را نیز تغییر دهند.

از آنجایی که در چند سال قبل پیشنهاد شده بود که ترمبوز عروقی ممکن است به علت تغییرات سه‌گانه نیز اتفاق افتد. جدار عروق خونی، جریان خون و اجزاء تشکیل‌دهنده خون. در این مورد پیشنهاد می‌شود که استفاده بالینی مربوط به درمان با استاتین‌ها (سیمواستاتین و پراواستاتین) بهترین توجیه برای اثرات مستقیم آنها در روی هر کدام از موارد سه‌گانه فوق می‌باشد. در رابطه با مکانیسم‌های ترمبوتیک و آترواسکلروتیک در داخل شریانها، یکی از عوامل مناسب، کاهش غلظت‌های LDL پلاسما می‌باشد.

پدیده شکافته شدن پلاک آترومی که نتیجه آن ترمبوز عروقی است ماشه‌ای برای بروز وقایع حاد کرونر به حساب می‌آید. بیشتر این ضایعات جدا شده دارای هسته بزرگ حاوی ماکروفاژهای مملو از چربی و یک کلاهیک با رشته‌های فیبرو نازک است که در زیر آندوتلیوم قرار دارند و اینها مسئول ۸۰-۹۰٪ وقایع بالینی حاد می‌باشند. حوادث بالینی ثانوی نسبت به پایین آمدن چربی را به تخلیه انتخابی هر دو عامل چربی و سلول‌های حبابی حاوی این پلاک‌های آسیب‌پذیر نسبت می‌دهند که به توسط

چربی‌ها در جدار شریانها را (که بیشتر از نوع استرکلستریل است) شامل می‌شود و موالونیک اسید و سایر واسط‌های بیوسنتز کلسترول از مواد اصلی برای این پدیده می‌باشند. این قابل فهم است که استاتین‌ها می‌توانند مستقیماً روی وقایع مهمی که در جدار شریانها در طول آتروژنزیس اتفاق می‌افتد مؤثر واقع شوند. بهرحال از این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که استاتین‌ها خواص مستقیم آنتی اسکلوروتیک داشته و در بیماران دیابتیک دارای پتانسیل مفیدی می‌باشند.

بیشتر آزمایشات باسیمواستاتین انجام گرفته است. در ارزیابی با آنژیوگرافی برای استاتین درمانی در بیماران با آترواسکلروز شریان کرونر نشان داده شده است که استاتین‌ها موجب بهبود مورفولوژیک موضعی شریان‌ها به طور آهسته تنها در وسعت کوچکی از شریان می‌شود و سبب صاف کردن پلاک آتروماتوز و کاهش انسداد رگ و یا ایجاد ترمبوز می‌گردند. در آزمایشات بالینی که در چند مرکز تحقیقاتی به عمل آمد مشخص شد که سیمواستاتین به‌طور معنی‌داری باعث بهبود مورفولوژیک شریان کرونر پس از مدت ۴ سال گردیده است ولی بعد از ۲ سال این بهبودی اتفاق نیفتاده است. البته مشکل است که درجه زمان کمتر از ۲ سال را به حساب نیاورد زیرا در این مدت غلظت LDL کلسترول پایین می‌آید. فعالیت آنزیم HMG-COA ردوکتاز نه تنها میزان سنتز کلسترول را محدود می‌کند بلکه همچنین در روی

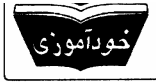
تغییر تعادل بین تجمع LDL و خروج آن از پلاک آتروماتوز پدید می‌آید. تغییرات همزمان در سایر مواد ساختمانی یا اعمال جدار عروق یا هر دو ممکن است به توجیه یا اثرات مفید زودرس درمان با استاتین‌ها کمک کند.

آترواسکلروزیس یک اختلال التهابی مزمن قابل ملاحظه عروقی است که توسط حضور مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T، پرولیفراسیون سلولهای عضله صاف، تکمیل ماتریکس خارج سلولی و واسکولاریزاسیون جدید مشخص می‌شود. ماکروفاژها در باز جذب و متابولیسم لیپیدها در مراحل اولیه آتروژنزیس شرکت می‌کنند و ممکن است آتروژنزیس بتوسط سایر متابولیسم‌ها مانند ترشح فاکتورهای ماتیورژنیک شبیه فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) تسریع شود که در نتیجه باعث تحریک پرولیفراسیون عضله صاف و تجدید عروقی شدن پلاک می‌شود. ماکروفاژها در پاتوفیزیولوژی سندرمهای کورونری حاد دخالت کرده و همچنین باعث تولید آنزیم‌هایی می‌شوند که باعث هضم و ضعیف شدن کلاهیک پلاک شده و احتمالاً آنرا پاره می‌کنند، پارگی پلاک علاوه بر مقادیر زیاد سلولهای التهابی، حاوی آنتی ژنهایی است که نماینده یک جواب التهابی فعال است. نشان داده‌اند که پراواستاتین در متابولیسم کلسترل در ماکروفاژ به طور مستقیم چه *in vivo* و چه *in vitro* تأثیر می‌گذارند به طریقی که آنالوگ‌های آن روی هپاتوسیت‌ها اثر می‌کنند. تجویز یک دوز واحد

پراواستاتین در افراد با کلسترل طبیعی و هیپرکلسترلمی باعث کاهش سنتز کلسترل در ماکروفاژها به ترتیب حدود ۶۲٪ و ۴۷٪ می‌گردد. ضمناً این دارو باعث افزایش تجزیه LDL سلولی نیز می‌گردد که این عمل دارو وابسته به دوز می‌باشد و مهار سنتز کلسترل آندوژن توسط ماکروفاژها این پتانسیل را دارد که بتواند موجب کاهش فعالیت ماکروفاژ، تشکیل سلولهای حبابی و ترمیورژنیسیته پلاک‌ها گردد و نسبت لیپید به سلول ضایعات اترواسکرتیک را تغییر دهد و بدین ترتیب ممکن است موجب شود که پلاک کمتر آمادگی برای پاره شدن را پیدا کند.

استاتین‌ها با مقدار معمولی باعث تعدیل فونکسیون ایمنی به طور *in vitro* می‌شوند. نشان داده‌اند که استاتین‌ها باعث تغییر تنظیم رونویسی DNA، منظم کردن سمیت سلولی سلولهای کشنده طبیعی شده و سمیت سلولی آنتی‌کورهای وابسته به سلول را مهار می‌کنند که این عمل استاتین‌ها باعث کاهش و فورپس زدن قلب، افزایش طول عمر بیمار و کاهش واسکولوپاتی در قلب پیوند شده می‌شود.

شواهد دیگری مبنی بر اینکه استاتین‌ها باعث تغییر سایر اعمال بیولوژیک در جدار عروق می‌شوند نیز وجود دارد. در یک آزمایش اثر سیمواستاتین روی سنتز DNA ناشی از PDGF و بیان ژن-بیر- (بتا) ژن حاصل از PDGF در سلولهای مزانجیال گلمرولی انسانی می‌گردد. شناخته شده است که PDGF به سلولهای



کولین و آگونیزست EDRF قرار گیرند به طور متناوب منقبض میگردند. این انقباض ممکن است به حمله‌های ایسکمی میوکارد در بیماران دچار بیماری شریان کرونر کمک کند. نشان داده شده است که در بیماران با هیپرکلسترملی که تحت درمان با استاتین‌ها قرار می‌گیرند بهبود عملکرد آندوتلیال و تغییرات عروق خونی دیده می‌شود. در یک مطالعه دیگر گزارش شد که درمان با پراواستاتین بمدت ۶ ماه منجر به کاهش ۸۰٪ جواب انقباض شریان کرونری اپی‌کارد به استیل‌کولین و حدود ۶۰٪ افزایش جریان خون کرونر می‌گردد (۵). در بررسی دیگری با داروی لواستاتین بهبودی مشابهی در عملکرد وازوموتور آندوتلیال مشاهده شده است. با آزمایشات تالیوم ۲۰۱ نشان دادند که بعد از درمان کوتاه مدت با استاتین‌ها در بیماران با اختلال عروق کرونر بهبودی‌هایی در پرفورزیون میوکارد آنها مشاهده شده است. در این مطالعه مدت زمان درمان مورد مطالعه ۱۲ هفته بوده است. در بیماران با هیپرکلسترملی علاوه بر تغییرات قطر عروق کرونری غیر طبیعی، جریان خون عروق بازو نیز عادی نبوده است که پس از درمان با استاتین‌ها این موارد نیز اصلاح شده است. اختلال عملکرد آندوتلیال که به همراه هیپرکلسترملی دیده می‌شود ممکن است ناشی از یک نقصی در راه نیتریک اکساید ال-آرژنین بوده که در آن وقتی غلظت LDL توسط استاتین‌ها پایین می‌آید آنهم اصلاح می‌گردد.

ماکروفاز، پلاکت و عضله صاف و همچنین مهاجرت و پرولیفراسیون فیبروبلاست در داخل عروق خونی و در ضایعات آترواسکلروتیک کمک می‌کند. استاتین‌ها ممکن است بالقوه میتوژن‌زیس ناشی از PDGF را در پلاکت‌ها تخفیف داده و جواب‌های میتوژنیک مخرب را که منجر به مهاجرت و فعالیت سلولهای عضله صاف و ماکروفازها می‌شود محدود سازند. این مهار پرولیفراسیون سلولهای عضله صاف توسط استاتین‌ها می‌تواند توسط مولونات متوقف شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که اثرات کمکی مفید استاتین درمانی ممکن است همچنین توسط کاهش در پیش‌تازهای کلسترل میانجیگری شود و بعلاوه تأثیر روی میزان LDL منحصراً به فرد نیستند.

اثرات استاتین‌ها روی جریان خون، تنوس عروقی آندوتلیال

عمل آندوتلیوم شامل تنظیم تنوس وازوموتور، مهار فعالیت پلاکتی، مهار ترمبوز و بالاخره بجلو انداختن فیبریولیز می‌باشد. فاکتور شل‌کننده مشتق از آندوتلیوم (EDRF) یک تعدیل‌کننده غالب در فونکسیون آندوتلیال طبیعی است. تولید EDRF بتوسط فاکتورهای مختلفی مانند فعالیت پلاکتی، غلظت‌های ترمبین، سروتونین و کاتکولامین‌ها تحریک می‌شود. اهمیت EDRF و تولید آن در آترواسکلروزیس به طور واضح استقرار یافته است. شریانهای کرونر فاقد آتروم وقتی در معرض استیل

تغییرات در رآکتیویته قلبی عروقی و فشار خون می‌تواند باعث تحریک پارگی پلاک آتروماتوز شده و به وازواسپاسم عروق کورونر و در نتیجه ایسکمی کمک کند. در یک مطالعه متقاطع، دوسوکوره اتفاقی، اثرات کوتاه مدت کاهش کلسترل را در روی رآکتیویته قلبی عروقی در بیماران با افزایش فشار خون متوسط که پراواستاتین و دارونما داده بودند مورد ارزیابی قرار دادند. رآکتیویته قلبی عروقی بتوسط اندازه‌گیری جوابهای فشار خون نسبت به افزایش انفوزیون آنژیوتانسین II و نور آدرنالین و تمرینات ایزومتریک مورد بررسی قرار گرفت. در مقایسه با دارونما، پراواستاتین باعث افت مشخص جوابهای فشار خون سیستولیک نسبت به هر دو ماده آنژیوتانسین II و نور آدرنالین گردید. بهبود عملکرد آندوتلیال احتمالاً بر مبنای بهتر شدن رآکتیویته قلبی عروقی بنا نهاده شده است، کاهش رآکتیویته قلبی عروقی را می‌توان به پایین آمدن استرس همودینامیک روی پلاکت‌ها و نقصان احتمال ترمبوز و پارگی حاد نسبت داد. هیپرکلسترلمی اغلب همراه با افزایش قابلیت انعقاد بوده است و بدین ترتیب باعث افزایش رآکتیویته پلاکت‌ها در محل ضایعه عروقی حاد می‌شود. بیماران دچار هیپرکلسترلمی دارای میزان مالوندی آلدیید، ترمبوکسان B_2 و بتاترمبوگلوبولین بالاتر از حد طبیعی می‌باشند که بدین ترتیب می‌توان پیشنهاد نمود که افزایش کلسترل خون باعث تولید پراکسیداسیون چربی و فعالیت پلاکتی می‌شود.

مطالعات بعدی نشان داد که استاتین‌ها ممکن است این مراحل پروترومبوتیک را تغییر دهند. درمان با لواستاتین در بیماران مبتلا به هیپرکلسترلمی تیپ II موجب کاهش مشخص میزان فیبرینوژن سرم و تجمع پلاکتی ناشی از آدنوزین فسفات می‌گردد. تشکیل ترمبوس ناشی از پلاکت‌ها به‌طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران با هیپرکلسترلمی بیشتر از بیمارانی است که کلسترل طبیعی دارند ولی پس از ۲-۳ ماه درمان با پراواستاتین تجمع پلاکتی در این بیماران و افراد با بیماری کورونر کاهش می‌یابد. مکانیسم دقیق این داروها در روی پلاکت‌ها روشن نیست ولی ممکن است از راه نقصان تولید ترمبوکسان پلاکتی باشد. بنظر می‌رسد افزایش میزان LDL باعث هیپر رآکتیویته پلاکتی همراه با افزایش بیوسنتز ترمبوکسان A_2 باشد. زیاد شدن ترمبوکسان A_2 نیز در عده‌ای از بیماران دچار هیپرکلسترلمی نوع II دیده شده است و نشان داده‌اند که سیمواستاتین تجمع پلاکتی، تولید ترمبوکسان B_2 و A_2 را در بیماران با هیپرلیپیدمی کم می‌کند. در گزارشی دیگری خاطر نشان ساختند که استاتین درمانی موجب نقصان میزان فیبرینوژن سرم می‌گردد. این فریبنده است که استاتین‌ها بتوانند از راه کاهش تداخل‌های پلاکتی با فیبرینوژن موجب کاهش تشکیل ترمبوس گردند. همچنین پیدا کردند که در هیپرکلسترلمی فاکتورهای مانند میزان پلاسمایی کمپلکس ترمبین - آنتی ترمبین III، فیبرینوپیپتید A، ترمبودولین به‌طور مشخص بالا



بهبودی در فونکسیون آندوتلیال و همچنین بهتر شدن اجزاء پراکنده آبشار انعقاد بنظر می‌رسد از نظر بالینی خیلی سریع اتفاق افتد. معذک در تغییرات شکل هندسی پلاک آتروم، ماده محتوی لیپید و ترمبوژنیستی احتمالاً به درمان‌های طولانی‌تر نیاز دارد تا اثرات مفید بالینی ظاهر شود. (۲)

عوارض استاتین‌ها

شایعترین اثرات جانبی استاتین‌ها در دستگاه گوارش است که بصورت درد شکم، نفخ و بیوست (۳٪) ظاهر می‌شود. سردرد، بالارفتن آنزیم‌های کبدی و راش‌های جلدی (۶٪ تا ۱۳٪) از دیگر عوارض این داروها می‌باشند اگر آنزیم‌های کبدی به ۲ تا ۳ برابر افزایش یافت دارو باید قطع گردد. پس از قطع دارو افزایش آنزیم‌های کبدی بحالت طبیعی برگشت می‌نمایند. میوپاتی همراه با افزایش کراتین کیناز احتمالاً نتیجه رابدومیولیز و نارسایی حاد کلیه است که نادراً اتفاق می‌افتد (۰/۸٪ بیماران) ولی می‌تواند تهدید کننده حیات بیمار باشد. بنابراین بیماران باید از این عارضه اطلاع داشته باشند و به محض اینکه دچار درد یا ضعف عضلانی شدید شدند گزارش دهند. اندازه‌گیری کراتین کیناز به‌طور منظم لزومی ندارد زیرا در برخی از ضربه‌ها یا تمرینات بدنی هم این آنزیم بالا می‌رود. وفور میوپاتی و رابدومیولیز با استاتین‌ها بخصوص در مواردی که با داروهای دیگری مثل سیکلوسپورین، ژمفیروزیل،

می‌رود و در تمام بیمارانی که با پراواستاتین تحت درمان بودند تمام فاکتورهای مذکور به‌طور قابل ملاحظه‌ای نقصان یافته بودند. با توجه به اثرات استاتین‌ها در اصلاح و طبیعی کردن مراحل فوق، این تصور پیش می‌آید که این داروها ممکن است در یک مرحله بعنوان یک ماده آنتی‌ترمبین عمل کنند.

با توجه به مطالب فوق می‌توان گفت که کمپلکس تداخل‌های بین آندوتلیوم، پلاکت‌ها، ماکروفاژها نمی‌توانند مناظری جدا از هم باشند. تولید یک مثلث از عوامل پلاکتی، ماکروفاژ از یک طرف و آندوتلیوم از طرف دیگر هر نوع ارزیابی *in vivo* درمان با استاتین‌ها را مشکل می‌سازد. به نظر می‌رسد این تئوری بیشتر پیش می‌رود که کاهش مرگ و میر را نمی‌توان تنها به درمان با استاتین‌ها در جهت کاهش LDL، حجم پلاک، پلاک‌های چربی و برگشت آترواسکلروز عروق نسبت داد. این شواهد تجربی که استاتین‌ها دارای اثراتی روی عملکرد سیستم ایمنی، متابولیسم ماکروفاژ و پرولیفراسیون سلولی غیروابسته به تغییرات غلظت‌های LDL پلاسما است و اینکه تغییرات آنها در شاخص‌های پاتوفیزیولوژیک در سندرم‌های حاد کورونری بوجود می‌آید می‌توان به حساب اثرات مفید و زود هنگام بالینی این داروها گذاشت. پیشنهاد می‌شود که استاتین‌ها باعث بهبود اختصاصات هماتولوژیک شامل انعقاد و تغییر قطر عروق زودرس در جریان درمان می‌شود. مدت زمان



اریترومایسین و یا مهارکننده‌های پروتئازها تماماً تجویز شوند بیشتر دیده می‌شود. مصرف استاتین‌ها در مواردی مثل حاملگی، افزایش حساسیت و بالابودن آنزیمهای کبدی و بیماری حاد کبدی ممنوع و توصیه نشده‌اند (۴).

تداخل دارویی با استاتین‌ها

تداخل دارویی بین لواستاتین، سیمواستاتین، آتورواستاتین و سری‌واستاتین و یک مهارکننده آنزیم سیتوکرم P_3A_4 مثل دیلتیازم، وراپامیل و کلاریترومایسین، اریترومایسین... ممکن است منجر به افزایش غلظت پلاسمایی استاتین‌ها گردد و در نتیجه عوارضی مثل میوزیت، میالژی و احیاناً تا رابدومیولیز را به دنبال داشته باشند، ولی اگر به تنهایی مصرف شوند بندرت ممکن است همراه با اثرات زیانبار باشند (کمتر از ۱٪ میوپاتی و حدود ۱-۲٪ افزایش آنزیمهای کبدی). یافته‌های موجود پیشنهاد می‌کند که احتمالاً اثرات سمیت عضلانی بیشتر با مواد لیپوفیلیک مثل لواستاتین و سیمواستاتین در بیماران با اختلال کلیوی ممکن است رخ دهد. باید توجه داشت چون پراواستاتین سوبسترائی برای متابولیزه شدن توسط سیتوکرم P_3A_4 نیست بنابراین می‌توان انتظار داشت که با حضور مهارکننده‌های آنزیم مانند اریترومایسین، دیلتیازم و ایتراکونازول غلظت سرمی آن بالا نرود و بنابراین پزشک در موقع تجویز استاتین‌ها باید فارماکوکینتیک این داروها را بداند تا از عوارض ناشی از تداخل آنها

جلوگیری کند. فاکتورهای دیگری مانند رژیم غذایی، ژنتیک، فاکتورهای محیطی، مصرف دخانیات و الکل نیز ممکن است با آنها تداخل کند. باین ترتیب پراواستاتین از همه ترکیبات سالمتر بوده زیرا توسط سیستم سیتوکرم P450 متابولیزه نمی‌گردد. ولی لواستاتین، سیمواستاتین، آتورواستاتین و سری‌واستاتین توسط سیتوکرم P_3A_4 متابولیزه می‌شوند و فلوواستاتین توسط سیتوکرم P_2C_9 متابولیزه می‌گردد و این مطلب را نیز باید بخاطر سپرد که مهار آنزیم سیتوکرم P_3A_4 ممکن است باعث اثرات سمی شدید گردد.

منابع:

1. Witztum J. Drug Used in Treatment of Hyperlipoproteinemia in : Hardman JG et al. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth ed. New York. McGraw - Hill; 1996: 884 - 888
2. La Rosa JG; He J. Wupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. J Am Med Assoc. 1999; 282: 2340 - 46
3. Bottorff M, Hamsten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arch Intern Med. 2000; 160: 2273-80
4. Thornton CW, Holt JM. Hyperlipidemia in: Herfindal ET and Gourley DR. Textbook of Therapeutics. seventh ed. Philadelphia. Lippincott: Williams and Wilkins; 2000: 419-20.
5. Egashira K, Hirooka Y, Kai H. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. Circulation. 1994; 89: 2519-24.