



# لوواستاتین

دکتر فرشاد روشن ضمیر

دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## خلاصه

بیماری‌های قلبی - عروقی هم چنان بزرگترین و اولین عامل مرگ و میر انسان‌ها به شمار می‌آیند و در حال حاضر پیامدهای ناشی از آترواسکلروز مسؤول نیمی از مرگ‌هایی است که در آمریکا رخ می‌دهد.

با توجه به این که هیپرکلسترولمی مهم‌ترین عامل در بروز آترواسکلروز به شمار می‌آید تلاش محققان طی سال‌های اخیر ارایه داروهای نوین بوده که توان کاهش چشمگیر کاسترول پلاسما را داشته باشند. استاتین‌ها یا مهارکننده‌های آنزیم ردوکتاز (در مسیر سنتز کلسترول از استیل کوآنزیم A) برجسته‌ترین گروه دارویی در زمینه مورد نظر محسوب می‌شوند. اولین عضو این دسته جدید از داروهای پایین آورنده کلسترول، Lovastatin بود که برای اولین بار در سال‌های ۱۹۷۶ و ۱۹۸۰ از دو گونه فارچ به دست آمد و به زودی موجب انقلابی در جلوگیری از روند مخرب آترواسکلروز و بیماری‌های کرونرهای قلبی (CHD) گردید.

لوواستاتین ضمن داشتن کارایی چشمگیر، به خوبی از سوی بیماران تحمل شده از safety قابل توجهی برخوردار است.

در اوایل قرن جدید، بیماری‌های قلبی - عروقی هم‌چنان مهلک‌ترین بیماری جهان به شمار خواهند آمد (۳) در حال حاضر گرفتاری‌های ناشی از آترواسکلروز از قبیل سکته قلبی، سکته مغزی و بیماری‌های عروقی محیطی، مسئول نیمی از مرگ‌هایی است که در آمریکا رخ می‌دهد (۵).

با توجه به تاکید انجمن قلب آمریکا (AHA) مبنی بر این که در بروز آترواسکلروز مهم‌ترین عامل کلسترول به شمار می‌آید و اعلام این تخمین که حدود ۴۷ میلیون آمریکایی دارای چنان سطح بالایی از کلسترول هستند که می‌توان آنها را به طور جدی در معرض خطر بیماری کرون‌های قلب (CAD) تلقی کرد (۱). لذا ضرورت جستجو، ارزیابی و درمان کسانی که دارای میزان بالایی از کلسترول پلاسما هستند اهمیتی مضاعف پیدا می‌کند. آترواسکلروز یک بیماری مزمن پیچیده شریان‌ها است که ممکنست در سال‌های اول زندگی آغاز شود، اتوپسی سربازان آمریکایی کشته شده در جنگ‌های کره و ویتنام نشان داد که درصد قابل تعمقی از آن افراد گرفتار CAD پیشرفته بوده‌اند (۱) در ایجاد بیماری‌های کرونر مهم‌ترین عوامل خطر مصرف سیگار، داشتن اضافه وزن و کاهش فعالیت‌های بدنی ذکر شده است (۳) عوامل دیگری مانند بالا بودن LDL (بیش از ۱۶۰ mg/dl)، دیابت قندی، پر فشاری خون (داشتن فشارخون بیشتر یا برابر ۱۴۰/۹۰ mm Hg)، پایین بودن میزان HDL پلاسما ( $HDL < 35\text{mg/dl}$ ) و نیز بالا بودن سن (برای مردان سن بیش از ۴۵ و زنان سن بیش از ۵۵ سال) نیز در شمار عوامل خطر محسوب می‌گردند (۴).

در افرادی که دارای تعداد بیشتری عامل خطر برای بروز CAD هستند، امکان تشکیل رگه چربی در لایه‌های زیر اندوتلیال عروق و تشکیل پلاک‌های چربی چند برابر افرادی است که فاقد عامل خطر هستند (۳).

عامل عمده در تشکیل پلاک‌های چربی، لیپوپروتئین LDL است که در صورت افزایش، با حمل کلسترول اضافی موجب تشکیل رگه‌های چربی و نهایتاً پلاک آترواسکلروز می‌شود. برخلاف LDL، لیپوپروتئین دیگری با عنوان HDL وظیفه پاکسازی کلسترول از جدار شریان‌ها را داشته، کلسترول برداشتی را نهایتاً به کبد تحویل می‌دهد (۵).

با توجه به این که فراگیری رفتارها و شیوه‌های زندگی در دوران کودکی و بلوغ شروع شده پس از آن نیز ادامه پیدا می‌کند منطقی است تصور کنیم که حضور عوامل خطر سنتی ذکر شده در دوران کودکی محتمل است که منجر به حوادث قلبی - عروقی در دوره‌های بعدی عمر بشود بنابراین می‌توان این نتیجه‌گیری را منطقی دانست که جلوگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی را باید در دوران کودکی و نوجوانی آغاز کرد. منع مصرف سیگار، غربالگری برای یافتن و کنترل پر فشاری خون، دیابت قندی و هیپرکلسترولمی در زمره این قبیل اقدامات قرار می‌گیرد (۳).

### اهداف درمان

بنا بر توصیه‌های برنامه ملی آموزش کلسترول یا NCEP (National Cholesterol Education Program) میزان مطلوب LDL در مبتلایان به CHD، 100mg/dl یا حتی کمتر است (۴).

البته بیشتر مبتلایان CHD دارای LDL پلاسمايي بالاتر از محدوده تعیین شده توسط NCEP بوده بایستی آنان را کاندیدای تجویز داروهای پایین آورنده کلسترول نمود (۴).

غلظت مطلوب کلسترول LDL برای افرادی که ناقد هر گونه عامل خطر در مورد CAD باشند یا حداقل یک عامل خطر آنها را تهدید کند کمتر از  $160\text{ mg/dl}$  می باشد، این میزان در مورد کسانی که حداقل دارای دو عامل خطر هستند به کمتر از  $120\text{ mg/dl}$  می رسد (۵). در صورتی که غلظت تری گلیسیرید فردی بالاتر از  $200\text{ mg/dl}$  بوده غلظت کلسترول تام همان فرد بیش از  $240\text{ mg/dl}$  باشد یا افزایش نسبت کلسترول LDL به HDL بیش از ۵ باشد ( $LDL/HDL > 5$ ) احتمال ابتلای این شخص به بیماری های قلبی عروقی دو برابر می شود. میزان حداقل قابل قبول HDL در مردان  $45\text{ mg/dl}$  و در زنان  $55\text{ mg/dl}$  اعلام شده است (۵).

### رژیم غذایی

کاهش کلسترول مصرفی از طریق غذا به حد روزانه  $200$  میلی گرم و محدود کردن استفاده از چربی های اشباع شده به کمتر از ۷ درصد کالری تام دریافتی، اغلب موجب کاهش سطح LDL در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد می شود، چنین کاهش می موجب تقویت کارایی دارودرمانی خواهد شد یا دست کم از نیاز به دوزهای بالای دارو خواهد کاست. رساندن وزن بدن تا حد مطلوب با استفاده از رژیم غذایی و افزایش فعالیت بدنی (ورزش) نیز اقدامات سودمندی به شمار می آیند (۴).

### داروهای پایین آورنده چربی

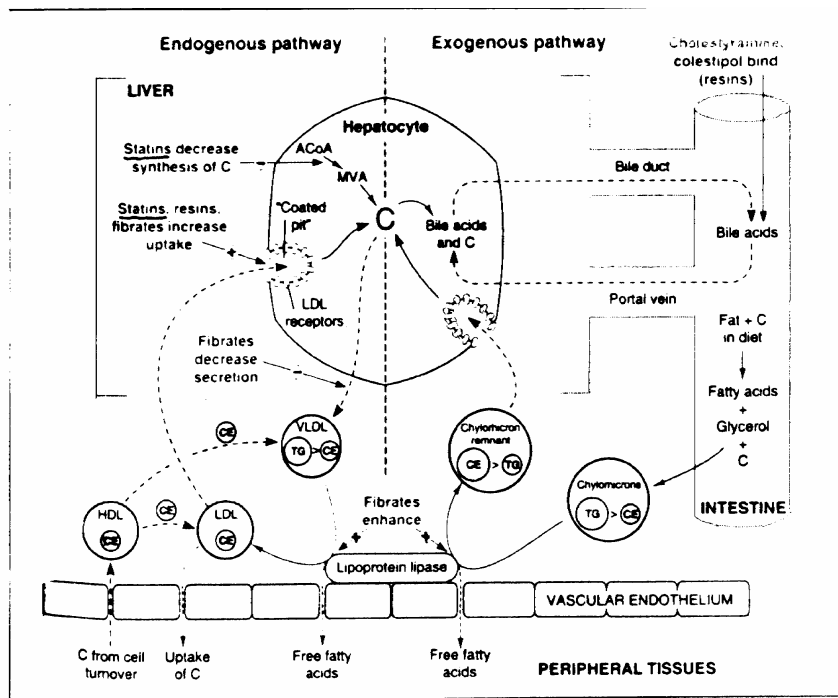
این داروها در ۴ دسته عمده قرار می گیرند: استاتین ها، رزین های متصل شونده به املاح صفراوی، فیبرات ها و نیکوتینیک اسید که دو گروه اول به طور عمده موجب کاهش کلسترول و دو گروه دوم موجب کاهش تری گلیسیرید می شوند (که البته این مرزبندی مطلق نبوده هر دو گروه قادر به تاثیر گذاری بر انواع دیگر چربی ها نیز هستند). (۴). در شکل ۱ - محل اثر هر یک از گروه های دارویی در کنار روند ساخت تولید لیپوپروتئین های مختلف دیده می شود.

### استاتین ها

استاتین ها یا بازدارنده های آنزیم HMG - COA - Reductase موجب انقلابی در درمان هیپرکلسترولمی شدند. استاتین ها شایع ترین دارو برای تجویز و نسخه کردن برای درمان مبتلایان به هیپرکلسترولمی هستند زیرا این داروها در کاهش میزان LDL پلاسما، تحمل پذیری عالی و ایمنی (safety) مناسبی دارند (۶).

مهم ترین داروهای گروه استاتین در دو دسته مشتق از قارچ ها و صنایع تقسیم می شوند. داروهای استاتینی که از فرمانتاسیون قارچ ها به دست می آیند عبارتند از: لوواستاتین Lovastatin سیم و استاتین Simvastatin پراواستاتین Pravastatin از داروهای استاتینی صنایع نیز داروهای زیر به بازار عرضه شده اند:

فلوواستاتین Fluvastatin
آتور و استاتین Atorvastatin
سری و استاتین Cerivastatin



شکل ۱- مسیر ورود و تولید لیپوپروتئین‌های مختلف و محل تاثیر داروهای مختلف پایین آورنده چربی.

### مکانیسم اثر

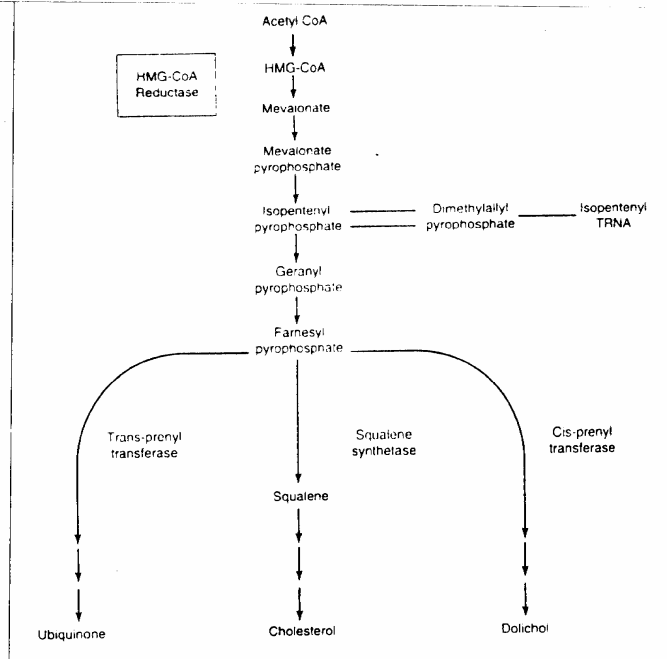
استاتین‌ها به نحوی رقابتی موجب مهار آنزیم ردوکتاز می‌شود. این آنزیم موجب تبدیل هیدروکسی متیل - گلو تاریل - کو آنزیم A (HMG - COA) به موالونات می‌شود که در مراحل بعدی به اسکالن و نهایتاً کلسترول تبدیل می‌گردد.

جریان خون می‌انجامد امری که به کاهش LDL پلاسما (کاهش کلسترول) منجر خواهد شد استاتین‌ها ممکن است موجب مهار سنتز کبدی آپوپروتئین 100 - B شده سنتز و ترشح لیپوپروتئین غنی از تری‌گلیسیرید یعنی VLDL را نیز کاهش بدهند (۶).

کاهش میزان تولید کلسترول در هپاتوسیت‌ها (حدود ۸۰ درصد کلسترول تولیدی بدن، در کبد تولید می‌شود) موجب افزایش حضور گیرنده‌های LDL بر روی غشاء سلول‌های کبدی شده (شکل ۳- متعاقباً با برداشت LDL و نیز پیش سازهای آن (VLDL) از

### لوواستاتین

لوواستاتین اولین دارو از خانواده‌ای که بعدها به نام استاتین‌ها معروف شدند به شمار می‌آید. از نظر ساختمان شیمیایی لوواستاتین یک لاکتون غیر فعال و در واقع به شکل «پیش دارو» است بخش‌های فعال شده این ملکول



شکل ۲- مراحل تبدیل استیل کوآنزیم A به کلسترول

بافت‌هایی که ساخت کلسترول در آنها صورت می‌گیرد عبارتند از: کبد، روده، غده فوق کلیه و گونادها اما ۸۰ درصد کلسترول اندوژن، در کبد تولید می‌شود.

طی ۲۵ مرحله پیاپی استیل کوآنزیم A به کلسترول تبدیل می‌شود که در یکی از مراحل آن یک آنزیم rate-limiting موجب احیاء ملکول HMG-CoA می‌شود (۷).

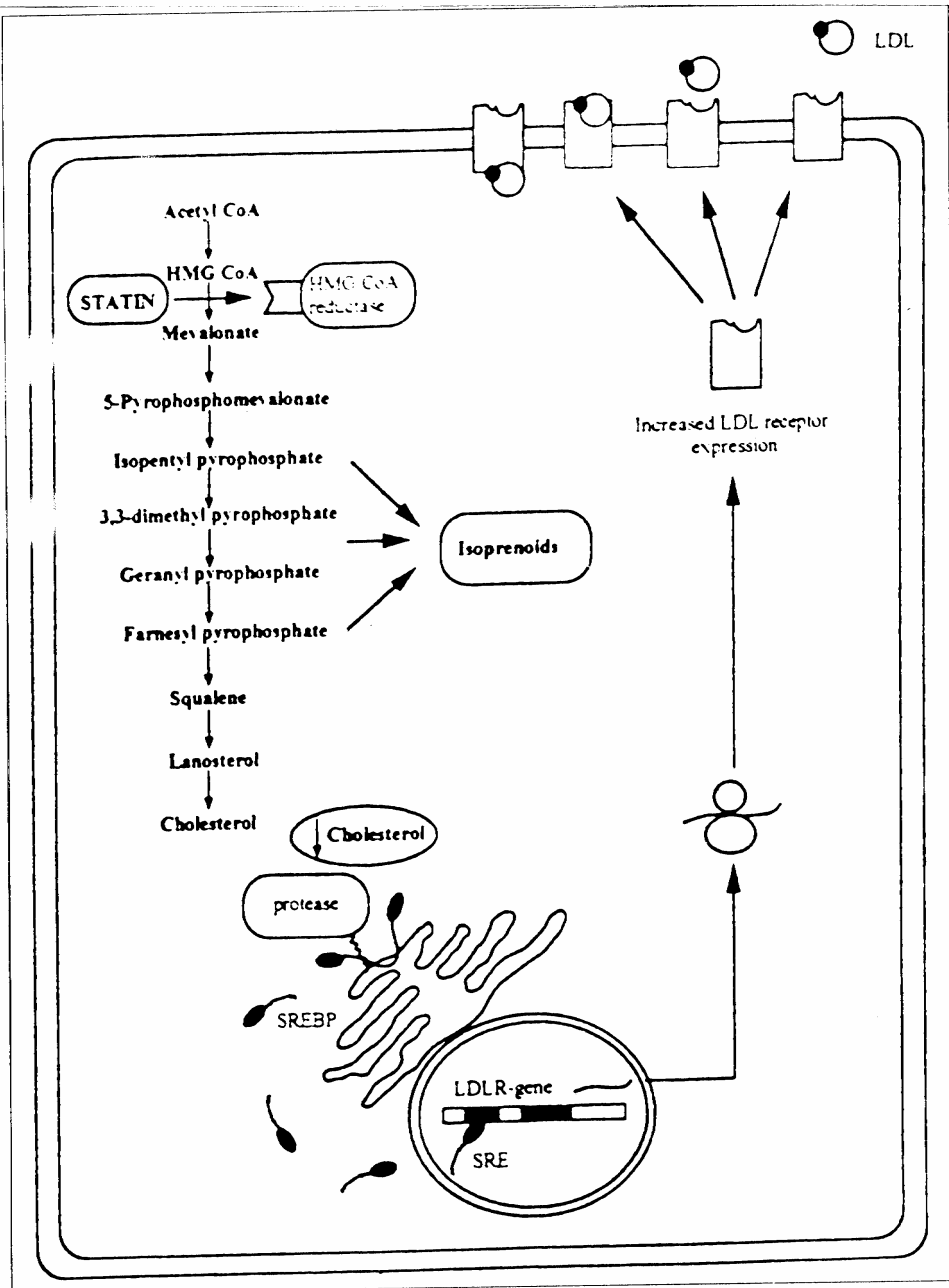
با مهار آنزیم ردوکتاز توسط لوواستاتین، سنتز کلسترول در سلول‌های کبدی کاهش یافته میزان ترشح و ریلیز لیپوپروتئین VLDL نیز کم می‌شود. کاهش سنتز کلسترول درون سلولی، موجب افزایش فعالیت و نیز دانسیته گیرنده LDL

(هیدروکسی اسید) از نظر ساختمانی شبیه ملکول بینابینی در تبدیل هیدروکسی-متیل-گلوآریل-کوآنزیم A (HMG-CoA) به موالونات است (شکل ۴) (۷).

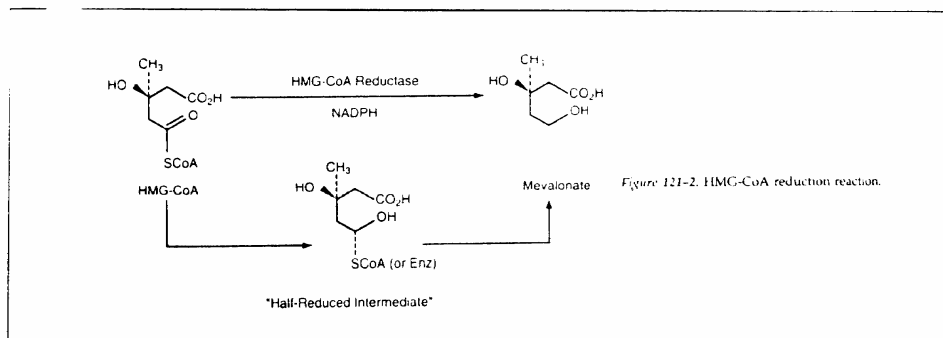
این شباهت ساختمانی موجب می‌شود که دارو به صورتی رقابتی موجب مهار آنزیم ردوکتاز بشود و در نتیجه ملکول موالونات تولید نخواهد شد و نهایتاً سنتز کلسترول در داخل سلول‌های بدن (و به طور عمده در سلول‌های کبدی) صورت نخواهد گرفت (۲).

### فارماکولوژی

حدود ۸۰ درصد کلسترول موجود در بدن انسان منشأ درونی (اندوژن) دارد. عمده‌ترین



شکل ۳- چگونگی تنظیم کلسترول مورد نیاز سلول از طریق سنتز از استیل کوآنزیم A و برداشت LDL پلاسما توسط گیرنده



شکل ۴. کنش آنزیم HMG-CoA ردوکتاز

باشد) (۲) ۷۰-۶۰ درصد داروی جذب شده توسط کبد استخراج می‌شود (عبور اول کبیدی) باقی در کبد به شکل فعال هیدروکسی اسید در می‌آید (شکل ۵). متابولیت‌هایی که فاقد توانایی مهار آنزیم ردوکتاز هستند به طور عمده از طریق مدفوع (۹۰-۸۰ درصد) و کمتر از ۱۰ درصد آن از طریق ادرار دفع خواهد شد.

صرف نظر از کبد که جایگاه اصلی تجمع و اثر لوواستاتین است در اندام‌های دیگری نیز دارو یافت خواهد شد مثل طحال، بیضه‌ها و غده فوق کلیه، هر چند میزان آن ۲۰ تا ۵۰ مرتبه کمتر از میزانی است که در بافت کبد یافت می‌شود.

با تجویز لوواستاتین در داوطلب‌های سالم مذکر، Tmax ظرف ۲-۳ ساعت حاصل شد در مطالعات دیگری مشخص شد که جذب و متابولیسم دارو مرتبط با جنس و سن می‌باشد. غلظت حداکثر (Cmax) در خانم‌های جوان و سالمند، ۱۵۰ درصد بالاتر از گروه مشابه در مردان بود. در سالمندان (صرف نظر از جنس)، Cmax حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد بالاتر از هم‌تایان جوان آنها بود، از آنجا که به نظر نمی‌رسد آنزیم

و برداشت مقادیر بیشتری از LDL پلاسما توسط این گیرنده می‌شود، در واقع گیرنده‌های LDL مستقر در سلول‌های کبیدی دچار پدیده تنظیم افزایشی (Up-Regulation)، و افزایش برداشت لیپوپروتئین‌های LDL و IDL از جریان خون خواهد شد (۲).

نکته قابل ذکر آن که علی‌رغم کاهش لیپیدهای پلاسما توسط لوواستاتین، میزان کلسترول مغز، بیضه‌ها و عدسی چشم تقلیل پیدا نمی‌کند. (۲). با مصرف این دارو سطح بازال کورتیزول پلاسما یا ذخیره آدرنوکورتیکال کم نمی‌شود و نیز اثر بر روی تولید استروئید بیضه‌ها ملاحظه نشده است (۷).

#### فارماکوکینتیک

میزان جذب گوارشی لوواستاتین حدود ۳۰ درصد است مصرف این دارو همراه غذا به افزایش جذب آن کمک می‌کند (با تجویز دارو در حالت ناشتا، غلظت پلاسمایی دارو اعم از شکل فعال یا اولیه،  $\frac{1}{3}$  وضعیتی است که مصرف دارو بلافاصله پس از مصرف غذا صورت گرفته

منجر به بهبود معنی دار عملکرد اندوتلیال می‌شود. لوواستاتین تنها ۴ ماه پس از آغاز درمان به نحو معنی داری موجب کاهش دفعات و شدت دوره‌های حمله ایسکمی (در طول ۴۸ ساعت ردیابی به کمک Holter monitoring گردید. این اثر لوواستاتین می‌تواند مستقل از اثر کاهش دهنده کلسترول آن باشد زیرا این دارو (لوواستاتین) و نیز سیم و استاتین به صورت In Vitro موجب افزایش فعالیت کپیه برداری ژن NO synthase در سلول‌های اندوتلیال انسان شدند (یعنی مستقل از کاهش کلسترول، موجب افزایش تولید NO شدند). (۶).

ب- اثر روی اجزاء سلولی پلاک آترواسکلروز: لوواستاتین (و نیز سایر استاتین‌ها) می‌تواند موجب کاهش رشد سلول عضله صاف به صورت In Vitro در دوزهای فارماکولوژیک بشود. مهار رشد لئفوسیت‌ها و سایر سلول‌های تک هسته‌ای خون، از طریق مسیریهای مستقل از کلسترول، توسط استاتین‌ها به خوبی نشان داده شده است. به کاهش تجمع استرهای کلستریل در ماکروفاژها (که نقطه آغاز تشکیل رگه‌های چربی و پس از مدتی تشکیل پلاک‌ها آترواسکلروز است) نیز در گزارشاتی اشاره شده است (۶).

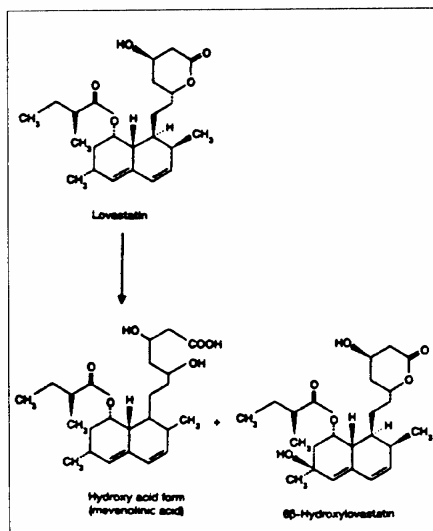
ج- اثر بر ترومبوز و التهاب: استاتین‌ها روی تشکیل لخته، قابلیت تغییر شکل گلبول‌های قرمز و میزان بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن  $^{*}$  (PAI-1) و نیز میزان فیبرینوژن تاثیر می‌گذارند (۶).

د- اثر روی آترواسکلروز کرونری: در مطالعه FAT (Familial Atherosclerosis Treatment - FAT) درمان با لوواستاتین همراه با رزین‌ها

کبدی مسؤول متابولیسم دارو با افزایش سن کاهش پیدا کند قاعدتاً دلیل بروز تفاوت میان سالمندان و جوانان، ناشی از کاهش اندازه کبد و کاهش جریان خون این عضو در سالمندان است (۷).

لوواستاتین به صورتی گسترده و به نحو محکمی به آلبومین پلاسما متصل می‌شود (۹۵ درصد اتصال).

علی رغم حلالیت در چربی و توان عبور از غشاء سلول‌ها و نیز سد خونی- مغزی (BBB)، حداکثر ۵ درصد لوواستاتین قابلیت عبور از این موانع را پیدا می‌کند (۲).



شکل ۵- متابولیسم لوواستاتین

#### مکانیسم فواید بالینی (۶)

الف- اثر روی عملکرد اندوتلیال: هیپرکلسترولمی موجب کاهش تولید و نیز افزایش تخریب نیتریک اکساید (NO) می‌شود. کاهش کلسترول در اثر مصرف لوواستاتین



(کلستیرامین) که ۲/۵ سال به طول انجامید به نحو معنی داری موجب کاهش موارد پیشرفت و افزایش موارد سیر قهقرایی در آترواسکلروز مستقر در کرونرها شد (ارزیابی کرونرها به کمک آنژیوگرافی صورت گرفت)، به علاوه در بیماران درمان شده در مقایسه با گروه کنترل یک کاهش معنی دار در بروز حوادث قلبی منجمله انفارکتوس قلبی مهلک و غیر مهلک، نیاز به بای پس کرونرها، آنژیوپلاستی و یا جراحی های عروق محیطی گردید (۷).

### کاربرد بالینی

اثر اصلی لوواستاتین کاهش وابسته به دوز میزان LDL پلازما است در مطالعه EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) ۸۰۰۰ بیمار تحت درمان با دوزهای روزانه ۲۰ تا ۸۰ میلی گرم لوواستاتین قرار گرفتند. میزان تغییرات LDL، TG و HDL به قرار زیر بود:

- کلسترول LDL ۲۴ تا ۴۰ درصد کاهش
- تری گلیسیرید ۱۰ تا ۱۹ درصد کاهش
- کلسترول HDL ۶/۶ تا ۹/۵ درصد افزایش

این آثار حداقل با یک سال درمان به دست آمد. در یک مطالعه ۵ ساله که برای بررسی سلامت و کارایی این دارو روی ۷۴۵ بیمار (با میانگین کلسترول تام ۲۶۰ mg/dl) انجام شد دوزهای ۲۰ تا ۸۰ میلی گرم دارو در روز به کار رفت. میانگین کاهش LDL در این بیماران به ۴۰ درصد و میانگین افزایش HDL به ۱۲ درصد رسید. بیشتر این بیماران (۷۷ درصد آنها) با دوز روزانه ۸۰ میلی گرم لوواستاتین تحت درمان بودند. ارزیابی های آنژیوگرافی در بررسی های مختلف نشان داده که لوواستاتین (چه تنها به کار

برود و چه همراه با سایر داروهای پایین آورنده چربی) می تواند پیشرفت آترواسکلروز را کند کرده در مواردی - در مقایسه با گروه کنترل - سیر قهقرایی در پلاک چربی ایجاد نماید علاوه بر این کاهش معنی داری را در میزان بروز حوادث قلبی موجب گردید (۷).

در مجموع لوواستاتین به نحوی وابسته به دوز موجب کاهش غلظت LDL نرمال و نیز بالا رفته می شود (در محدوده ۵ تا ۴۰ میلی گرم، ۲ بار در روز)، البته رژیم ۲ بار در روز حدود ۲۵ درصد موثرتر از رژیم یک بار در روز است. ظهور اثر دارو ظرف یک هفته و حداکثر اثر آن ظرف ۴ هفته پس از تجویز دارو ملاحظه شده است. در جدول (۱) میزان کاهش کلسترول تام، LDL، HDL و تری گلیسیریدها (TG) با دوزهای مختلف لوواستاتین درج شده است (۲).

دستورالعمل NCEP، میزان کاهش LDL - C را مشخص کرده است. در گروه کم خطر (Low - Risk)، هدف کاهش LDL به کمتر از ۱۶۰ mg/dl است در حالی که در گروه پر خطر (High - Risk) به دلیل این که دارای ۲ یا بیش از ۲ عامل خطر برای CHD هستند، حد مطلوب LDL برابر ۱۳۰ mg/dl تعیین شده است اما در بیمارانی که از نظر بالینی آترواسکلروز دارند هدف درمان تقلیل LDL به حد کمتر از ۱۰۰ mg/dl است اگر میزان کلسترول LDL با رعایت رژیم غذایی به حد مطلوب نرسید، لوواستاتین به عنوان اولین انتخاب مطرح می شود. در صورتی که کاهش بیشتری در میزان LDL ضروری باشد علاوه بر لوواستاتین از رزین های متصل شونده به املاح صفراوی (مثل کلستیرامین) استفاده می گردد. درمان با لوواستاتین در بیمارانی که دچار

جدول ۱- آثار دوزهای مختلف لوواستاتین روی هیپرکلسترولمی فامیلی

Dosage	Percentage change from baseline after 6 weeks					
	Total-C (mean)	LDL-C (mean)	HDL-C (mean)	LDL-C/HDL-C (mean)	Total-C/HDL-C (mean)	TG (median)
Placebo	-1	-2	+1	-1	0	+3
Lovastatin						
20 mg <sup>a</sup>	-18	-19	+10	-26	-24	-7
40 mg <sup>a</sup>	-24	-27	+10	-32	-29	-22
10 mg <sup>b</sup>	-22	-25	+6	-28	-25	-11
20 mg <sup>b</sup>	-27	-31	+12	-38	-34	-18
40 mg <sup>b</sup>	-34	-39	+8	-43	-38	-12

C, cholesterol; TG, triglycerides.  
<sup>a</sup> Once daily in the evening.  
<sup>b</sup> Twice daily.

۳ برابر حداکثر نرمال، نزد ۰/۱ درصد بیمارانی که روزانه ۲۰ میلی گرم لوواستاتین مصرف می کردند گزارش شد. وقوع این عارضه در بیمارانی که از دوز ۴۰ میلی گرم استفاده می کردند در ۰/۹ درصد از بیماران و با دوز ۸۰ میلی گرم در ۱/۵ درصد بیماران تحت درمان مشاهده شد. در دومین سال بررسی از ۹۷۷ بیمار تحت درمان و پیگیری تنها در یک بیمار میزان ترانس آمیناز به بیش از سه برابر حداکثر نرمال رسید. در واقع حاصل دو سال بررسی و پیگیری نشان داد که پس از سال اول درمان، افزایش معنی دار ترانس آمیناز به طور نسبی غیر معمول است.

در بررسی ۵ ساله سلامتی و کارآیی لوواستاتین، ۸۰ درصد موارد افزایش معنی دار ترانس آمیناز در اولین سال درمان رخ داد که در اکثر موارد این افزایش خفیف (کمتر از ۳ برابر حداکثر نرمال) و گذرا بود. با این میزان افزایش ترانس آمیناز نیازی به قطع مصرف لوواستاتین نشد. افزایش متوسط خط پایه (Baseline) ترانس

هیپرکلسترولمی فامیلی هتروزیگوت و یا غیر فامیلی هستند، موثر و مفید است هم چنین در شکل های ثانویه هیپرکلسترولمی (افراد دیابتی یا مبتلایان به سندرم نفروتیک) کارآیی مطلوبی نشان داده است.

#### احتیاطها و عوارض جانبی

به طور کلی لوواستاتین دارویی است که به خوبی از سوی بیمار تحمل می شود. در کارآزمایی های بالینی انجام شده با لوواستاتین، میزان موارد قطع دارو به علت عوارض جانبی با گروه مصرف کننده دارو نما برابر بوده است. در بعضی از مطالعات افزایش اندکی در عوارض گوارشی (یبوست، نفخ، اختلالات شکمی) و نیز دانه های جلدی، درد عضلانی و عارضه کبدی در اثر مصرف لوواستاتین گزارش شده است. عارضه کبدی شایع ترین عارضه جانبی است که با بالا رفتن ترانس آمیناز به صورتی وابسته به دوز بروز می کند. در طول نخستین سال مطالعه EXCEL (که حدود ۸۰۰۰ بیمار در آن شرکت داشتند) بالا رفتن ترانس آمیناز تا حدی فراتر از

آمیناز نیز مطلقاً موجب عدم مصرف لوواستاتین نمی‌شود اما باید موجب جلب توجه برای پایش دقیق‌تر و با فاصله کوتاه‌تر ترانس آمیناز بیمار بشود. در مورد آن دسته از بیمارانی که میزان ترانس آمیناز سرم آنها به حد ۳ برابر حداکثر نرمال و یا بیشتر می‌رسد، بایستی بلافاصله به درمان با لوواستاتین خاتمه داد، در این صورت چند هفته پس از قطع درمان میزان آنزیم به حد قبل از درمان خواهد رسید. در اکثر مواردی که ترانس آمیناز بالا می‌رود در واقع آلانین آمینوترانسفراز (SGPT) است که تا حد ۳ برابر حداکثر نرمال افزایش پیدا می‌کند در حالی که معمولاً اسپارات آمینو ترانسفراز (SGOT) تا آن حد بالا نمی‌رود و سایر شاخص‌های عملکرد کبدی مثل بیلروبین و الکالین فسفاتاز معمولاً بدون تغییر باقی می‌مانند.

در بررسی‌های ما قبل مراحل بالینی که با تجویز دوزهای بالای لوواستاتین در سگ‌های تحت آزمایش و برای مدت طولانی همراه بود، بروز کاتاراکت در این حیوانات گزارش شد علی‌رغم این یافته تاکنون هیچ موردی از بروز ایسن عارضه در بیماران تحت درمان با لوواستاتین، گزارش نشده است (۷).

بروز میوپاتی که با درد و ضعف عضلانی همراه هست می‌تواند مقارن با افزایش کراتینین کیناز (CK) تا حد بیش از ۱۰ برابر حداکثر میزان نرمال باشد. بروز میوپاتی در صورت تک درمانی با استاتین به صورتی وابسته به دوز و با شیوع یک در هزار امکان‌پذیر است، سایر نشانه‌ها ممکنست شامل تب و بی‌حالی بشود که با افزایش سطح پلاسمایی داروهای استاتین ارتباط دارند. رابدومیولیز و نارسایی حاد کلیوی

هم در صورت عدم تشخیص میوپاتی و ادامه مصرف داروهای استاتینی احتمال بروز دارند لذا در صورت تشخیص میوپاتی اگر مصرف دارو فوراً متوقف شود، عارضه برطرف خواهد شد و در این حال نامحتمل است که نارسایی حاد کلیوی رخ دهد (۶).

### پایش سمیت کبدی و عضلانی

اندازه‌گیری قبل از تجویز و نیز منظم ترانس آمیناز کبدی پس از درمان، توصیه می‌شود همین‌طور اندازه‌گیری C.K. ممکنست سودمند باشد. پیگیری منظم مقادیر C.K. معمولاً توصیه نمی‌شود زیرا میوپاتی شدید معمولاً به طور ناگهانی رخ می‌دهد لذا باید به بیماران آموزش داد که در صورت بروز درد یا ضعف عضلانی یا بی‌حالی و نشانه‌های شبه آنفلوآنزا با پزشک معالج تماس بگیرند در این حال توقف مصرف استاتین و اندازه‌گیری میزان C.K. توصیه می‌شود (۶).

### موارد منع مصرف

از آنجا که لوواستاتین مهم‌ترین اثرش را در کبد اعمال می‌کند و در همانجا کاتابولیزه و نیز دفع می‌شود، برای بیمارانی که دچار آسیب کبدی هستند نباید لوواستاتین و یا سایر داروهای استاتینی تجویز شوند. در بیمارانی که نارسایی کلیوی شدید دارند (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min) دوز روزانه لوواستاتین نباید از ۲۰ میلی‌گرم تجاوز کند زیرا در این حال امکان افزایش غلظت پلاسمایی دارو وجود خواهد داشت.

مصرف لوواستاتین در خانم‌های باردار و

شیرده منع شده است در صورتی که خانم تحت درمان با لوواستاتین قصد بچه دار شدن داشته باشد بایستی مصرف داروهای استاتینی را فوراً قطع کند. با توجه به عدم اثبات سلامتی (بی ضرری) و کارآیی داروهای استاتینی در کودکان و نوجوانان لذا تجویز این دارو در این گروه سنی توصیه نمی شود (۷).

### تداخل‌های دارویی

در صورت ضرورت تجویز همزمان لوواستاتین با رزین‌های متصل شونده به صفرا بهتر است که رزین همراه نهار و لوواستاتین هنگام خواب تجویز شود. پراپرانولول نشان داده که موجب کاهش فراهمی زیستی لوواستاتین عمدتاً از طریق آهسته کردن جریان خون کبدی می شود که این امر منجر به افزایش عبور اول کبدی لوواستاتین می شود این که آیا این امر اثری بر کاهش چربی پلاسما توسط لوواستاتین دارد، ثابت نشده است.

در بیماران دریافت کننده وارفارین، مصرف لوواستاتین اثری بر زمان پروترومبین (Pt) ندارد هر چند مصرف همزمان وارفارین و سیمواستاتین موجب افزایش مختصر Pt شده است. علی رغم این یافته‌ها لازم است که در بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقاد، در آغاز تجویز لوواستاتین، Pt بیمار اندازه‌گیری شود (۷).

مصرف همزمان استاتین‌ها با داروهایی که موجب مهار آنزیم CYP3A4 می شوند موجب افزایش خطر میوپاتی از طریق مهار متابولیسم استاتین و افزایش غلظت پلاسمایی آن می شود. این داروها عبارتند از سیکلوسپورین،

اریترومایسین، کلاریترومایسین، ضد قارچهای ازول و مهارکننده‌های پروتئاز (۶).

فیبرات‌ها و نیاسین نیز موجب افزایش خطر میوپاتی ناشی از استاتین می شوند که مکانیسم این تداخل، از طریق افزایش غلظت پلاسمایی استاتین نیست. در صورت ضرورت استفاده توأم از لوواستاتین همراه با فیبرات‌ها یا نیاسین، بایستی دوز لوواستاتین را تقلیل داد تا از بروز عوارض پیش گفته اجتناب شود. هیپوتیروئیدی، سالمندی و عفونت‌های شدید نیز زمینه ساز بروز خطر میوپاتی هستند (۶).

### جمع بندی

با توجه به توصیه‌های اخیر NCEP در جهت کنترل و کاهش جدی‌تر میزان LDL - C اقدامات زیر ضروری است.

الف - رعایت رژیم غذایی

ب - افزایش فعالیت فیزیکی

ج - عدم مصرف سیگار

د - استفاده از یک دارو (لوواستاتین)

ه - استفاده از سایر داروها (چند درمانی)

چند درمانی ممکنست برای کسانی که گرفتار هیپرلیپیدمی مختلط هستند (هیپرکلسترولمی همراه با هیپرتری گلیسیریدمی) یا میزان HDL - C آنها پایین است، دارای مزایایی باشد در صورت استفاده از دو دارو برای کنترل مناسب میزان چربی‌ها، می توان و باید دوز مورد استفاده از هر دو دارو را کاهش داد تا عوارض جانبی دارو درمانی در حد قابل تحملی برای بیمار قرار بگیرد.

برای کاهش بیشتر LDL - C علاوه بر مصرف لوواستاتین، استفاده از رزین‌ها یا نیاسین یا هر

و اینها توصیه می‌شود. درمان سه دارویی لوواستاتین + رزین + نیاسین) اغلب برای درمان مبتلایان به هیپرکلسترولمی فامیلی ضروری است. در این گروه از بیماران معمولاً سطح پایه کلسترول LDL متجاوز از ۲۵۰ mg/dl است.

مقدار تجویز لوواستاتین در آغاز درمان ۲۰ میلی گرم است که می‌توان در صورت لزوم با فواصل ۴ تا ۸ هفته‌ای آن را تا سقف ۸۰ میلی گرم در روز بالا برد. معمولاً تجویز یک بار در روز لوواستاتین خصوصاً اگر همراه با / یا بعد از شام مصرف شود موثرتر خواهد بود. رعایت رژیم غذایی کم چربی در اثر بخشی بیشتر لوواستاتین تاثیر می‌گذارد. در یک تجربه تجویز روزانه ۲۰ میلی گرم لوواستاتین در بیمارانی که رژیم غذایی کم چربی داشتند در مقایسه با کسانی که از رژیم غنی از چربی استفاده می‌کردند ۱۰ درصد بیشتر کاهش LDL را موجب شد (۳۲) درصد در گروه اول در مقایسه با ۲۳ درصد کاهش در گروه دوم).

زیرنویس:

\* Plasminogen - Activator - Inhibitor - 1

منابع:

1. Cofer L.A. and Ill N. Aggressive cholesterol management. Heart and Lung. 1997; 26 (5): 334 - 344
2. Dollery C. Therapeutic Drugs. Second Ed. London Churchill Livingstone 1999. pp: L105 - L109
3. Gaziano J.M. when should heart disease Prevention begin? N.Engl. J. Med. 1998 338(23): 213 - 214
4. Grundy S.M. Cholesterol management in high - risk Patients without heart disease. Postgraduate Med. 1997 104 (5): 117 - 129
5. Knopp R.H. Drug treatment of lipid disorders. N.Engl. J. Med. 1999 341(7): 498 - 508
6. Maron D.J., Fazio S. and Linton Mc.F. Current Perspectives on Statins. Circulation 2000; 101: 207 - 213
7. Stein E.A. and Isacson J.L. Lovastatin in : Cardiovascular Drug Therapy. Second Ed. W.B. Saunders Company 1996, pp: 1107 - 1112
8. Vaughan C.J. and Gotto M.A. The evolving role of statins in management of atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 1 - 10

