

# استاتین‌درمانی:

## خطرات در برابر فواید

ترجمه: دکتر گیتی حاجبی

گروه بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### ■ یادداشت سردبیر

دکتر برینتون مدیر بخش متابولیسم ژنتیک قلب و عروق و استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه یوتا، Salt Lake City, Utah است. دارای برد طب داخلی و غدد درون‌ریز است.

حوزه‌های مورد علاقه دکتر برینتون شامل مدیریت دیس‌لیپیدمی و آترواسکلروزیس و درمان دیابت ملیتوس و سندروم متابولیک است. وی همچنین علاقمند به تحقیقات در زمینه متابولیسم لیپوپروتئین و متابولیسم کلسترول HDL در داخل بدن و آزمایشگاه، از جمله اثرات استروژن و عوامل دیگر است.

دکتر برینتون، نویسنده بسیاری از مطالعات علمی اصلی است، بسیاری از گزینش‌های تحقیقاتی Peer-reviewed را دریافت کرده و همین‌طور در سازمان‌های علمی و دولتی و صنعت داروسازی دارای سمت‌های متعدد رهبری و مشاوره بوده است.

وی عضو هیئت مدیره انجمن ملی لیپید است. دکتر برینتون توسط لیندا بروکس کارشناس ارشد برای Medscape مصاحبه شده است. □ Medscape: چرا ایمنی استاتین‌ها موضوعی است که در حال حاضر به‌طور گسترده مورد بحث است؟

**دکتر برینتون:** ایمنی استاتین‌ها تا حد زیادی به دلیل مشکلات ایمنی عموم و همچنین پزشکان و سیاست‌گذاران قرار گرفته است، که در نهایت منجر به خروج آن از بازار شد. با ظهور اخیر استاتین جدید، روزوآستاتین (Crestor, Astra Zeneca)، این نگرانی‌ها دوباره ظاهر شده‌اند. ایمنی دارو به دلایل مختلف همیشه مسأله است اما به‌ویژه با استاتین‌ها. اولاً و شاید مهم‌تر از همه این است که، آن‌ها به‌طور مکرر تجویز می‌شوند. امروزه استاتین‌ها تنها دسته

تجویز شده از مواد با ارزش دلار، در ایالات متحده هستند. دوماً، آن‌ها برای مدت زمان طولانی تجویز می‌شوند. طی سالیان متمادی که یک بیمار معمولی استاتین می‌گیرد، احتمال بروز عوارض جایی از جمله تغییرات پیش بینی نشده در وضعیت سلامتی بیمار وجود دارد. عامل سوم و بسیار مهم این است که استاتین‌ها بیشتر در بیماران میان سال یا سالمند استفاده می‌شوند، کسانی که تمایل دارند برای سایر مشکلات داروهای زیادی مصرف کنند این مسأله نگرانی‌های ایمنی را افزایش می‌دهد. هم به دلیل پلی فارمسی معمول در این گروه سنی خطر کلی تداخل دارو - دارو به شدت افزایش می‌یابد و هم به این دلیل که بسیاری از بیماری‌های شایع در بیماران مسن‌تر، باعث نگرانی در مورد ایمنی دارو می‌شود و در نهایت، به دلیل خود سن پیشرفته، که حتی با سلامتی عالی، احتمال خطر سمیت دارو را افزایش می‌دهد.

**Medscape** در باره میوپاتی مرتبط با استاتین‌ها بحث‌های زیادی شده است. چه تفاوتی بین میوپاتی، میالژی و رابدومیولیز وجود دارد؟

**دکتر بریتون:** برای مشکلات عضلانی که با استاتین‌ها اتفاق می‌افتد، چهار اصطلاح به هم پیوسته وجود دارد. متأسفانه، آن‌ها اغلب حتی توسط متخصصان مراقبت‌های بهداشتی اشتباه گرفته می‌شوند.

میوپاتی یک اصطلاح عمومی برای بیماری عضلات است و معمولاً با ضعف مشخص می‌شود. در تنظیم درمان با استاتین، میوپاتی برای توصیف هرگونه مشکل عضلانی استفاده می‌شود، چه در واقع به استفاده استاتین مربوط باشد یا نباشد.

میالژی به‌طور خاص به درد در عضلات اشاره دارد. درد عضله اغلب با میوپاتی مبتنی بر استاتین دیده می‌شود، با این وجود، میوپاتی بدون درد از استاتین‌تراپی نیز کاملاً شایع است و ممکن است نسبتاً خطرناک باشد، چون اغلب نادیده گرفته می‌شود. در صورتی که ارایه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی به بیمار دستور نداده باشند که به دنبال این موضوع باشند، بیمار ممکن است آن را گزارش نکند یا اگر بیمار ضعف را بدون درد گزارش کرد، ارایه‌دهنده مراقبت بهداشتی ممکن است آن را به‌عنوان میوپاتی واقعی تشخیص ندهد.

میوزیت التهاب عضله است که با یافته‌های بافت‌شناسی بیوپسی عضله تأیید می‌شود. ما به‌ندرت می‌دانیم که بیمار میوزیت دارد، زیرا به‌ندرت بیوپسی عضله را انجام می‌دهیم. این‌ها بسیار دقیق هستند و از بسیاری جهات، استاندارد طلایی برای تشخیص میوپاتی ناشی از استاتین هستند، با این وجود، درد، ناراحتی و هزینه بیوپسی‌ها باعث می‌شود که برای بیشتر موارد بالینی و تحقیقی غیرعملی باشند. از آن‌جا که کلمه میوزیت احتمالاً برای میوپاتی اثبات شده در بیوپسی مناسب است، کاربرد چندانی ندارد. یک مطالعه جدید، نشان داد که بیماران بدون افزایش سطح سرمی کراتین فسفوکیناز (CPK) می‌توانند با این حال، میوزیت در بیوپسی داشته باشند. بنابراین، ما نیاز به یک شاخص نسبتاً بالایی از سوءظن برای میوپاتی داریم، بدانیم که ممکن است شایع‌تر از آن‌چه فکر می‌کنیم باشد، به‌خصوص اگر فقط به دنبال میالژی یا فقط به دنبال CPK بالا هستیم. در نهایت، رابدومیولیز نوع شدید میوپاتی است،

### □ Medscape: عوامل خطر برای میوپاتی چیست؟

**دکتر بریتون:** عوامل خطر اصلی برای میوپاتی عبارتند از: جنس زن، سن بالا (بیش از ۶۰ سال)، دهیدریشن، بیماری زمینه‌ای کلیوی یا کبدی و داروهای همراه. فهرست نسبتاً بلندی از داروها هستند که خطر میوپاتی را افزایش می‌دهند. برخی از این‌ها برای یک استاتین در مقابل دیگری خاص هستند، اما به نظر می‌رسد که اکثر آن‌ها برای تمام استاتین‌ها کاربرد دارند.

### □ Medscape: چگونه بیماران را از نظر میوپاتی

ارزیابی می‌کنید؟

**دکتر بریتون:** اولین و بهترین قدم سوال در مورد علائم است، اما باید مراقب باشیم موارد درست را بررسییم. نه تنها در مورد درد عضلات، بلکه در مورد ضعف و سفتی سؤال کنیم. گاهی اوقات سفتی می‌تواند بدون ضعف یا درد قابل شناسایی باشد. وقتی برای بیماری استاتین را شروع می‌کنم، یادآوری می‌کنم که ممکن است آن‌ها یک یا ترکیبی از این سه علامت را تجربه کنند. من همیشه این نکته را در نظر دارم که از بیماران خودم در مورد آن سه علامت بپرسم که آن‌ها را در کلینیک پیگیری می‌کنم.

من CPK را قبل از شروع درمان استاتین اندازه‌گیری می‌کنم و بعد، به‌جای اندازه‌گیری فالوآپ روتین سطح CPK، این کار را فقط زمانی انجام می‌دهم که بیمار علائم مربوط به میوپاتی را نشان دهد. دلیل این امر این است که سطح CPK روز به روز بسیار متفاوت است و ممکن است افزایش فریبنده CPK را شاهد باشیم که هیچ ربطی به میوپاتی ناشی از استاتین ندارد. اگر بیماری علائم

که در آن بافت عضلانی آن قدر ملتهب است که در مقادیر زیادی تجزیه می‌شود. مقادیر زیاد میوگلوبین، پروتئین غالب ماهیچه به گردش خون منتقل می‌شود که بعد باید از طریق کلیه خارج شود. از آن‌جا که کلیه برای مقابله با مقادیر زیاد میوگلوبین مجهز نیست، می‌تواند دچار ضعف و آسیب شود. اگرچه کلیه معمولاً به مرور زمان بهبود می‌یابد، ممکن است به دلیل نارسایی حاد کلیه و عوارض آن به سایر اندام‌ها، رابدومیولیز کشنده باشد. خوشبختانه، بیشتر موارد رابدومیولیز منجر به مرگ نمی‌شوند، اگرچه، معمولاً نیاز به بستری شدن دارند. با توجه به جدی بودن رابدومیولیز، پیشگیری بهتر از درمان است، بنابراین، باید تمام تلاش خود را به کار ببریم تا میوپاتی به سمت رابدومیولیز پیش نرود.

### □ Medscape: میوپاتی چقدر اتفاق می‌افتد؟

**دکتر بریتون:** بیشتر کارآزمایی‌های شامل استاتین، میوپاتی را کمتر از ۱ درصد گزارش کرده‌اند. با این حال، در کار بالینی، بیش از ۱ درصد از بیماران حداقل یک علامت میوپاتی را تجربه خواهند کرد. میزان پایین‌تر گزارش شده در کارآزمایی‌های بالینی ممکن است به این دلیل باشد که معیار واجد شرایط بودن، معمولاً بیماران با پتانسیل قابل توجه برای تداخلات دارو - دارو یا مشکلات سلامت هم‌زمان را حذف می‌کنند، در حالی که ارایه‌دهندگان مراقبت بهداشت معمولاً نمی‌توانند در کار بالینی این بیماران را حذف کنند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که یک چهارم یا حتی بیش از یک سوم بیمارانی که استاتین می‌گیرند، دیر یا زود دچار میوپاتی قابل توجه از نظر بالینی می‌شوند.

میوپاتی قانع کننده با CPK طبیعی دارد من حرف بیمار را می‌پذیرم و آن را به‌عنوان یک مورد میوپاتی واقعی درمان می‌کنم. در مقابل، اگر CPK به وضوح بالا باشد و علائم عضلات تا حدودی دارای ابهام باشد، آن گاه افزایش CPK می‌تواند در تعیین این که آیا بیمار میوپاتی واقعی دارد یا نه کمک کند. همین‌طور، میزان افزایش CPK می‌تواند در برآورد شدت میوپاتی مفید باشد.

بعضی پزشکان و لیبیدولوژیست‌ها به هیچ‌وجه CPK را اندازه‌گیری نمی‌کنند، به این دلیل، که ارتباط بین سطوح CPK و علائم نسبتاً ضعیف است، اما من به دلایل بالا این را مفید می‌دانم. در هر صورت، نباید برای تشخیص میوپاتی به سطح CPK تکیه کرد، زیرا حتی یک مورد نسبتاً شدید میوپاتی ممکن است CPK طبیعی یا کمترین افزایش را داشته باشد.

**Medscape □ آیا می‌توان از CPK برای حذف بیماران از شروع استاتین استفاده کرد؟**

**دکتر برینتون:** برای بیمار با CPK بسیار بالا در ابتدا نباید استاتین را شروع کرد. این دلیل دیگری برای اندازه‌گیری CPK در نقطه شروع (base line) است. آستانه بالا برای یک CPK بالینی قابل توجه، بسیار بالا است، ده برابر بیش از حد طبیعی، زیرا سطح CPK بسیار متغیر است. اگر CPK بیمار بیش از ده برابر حد طبیعی با مصرف استاتین باشد، باید استاتین‌تراپی را حداقل به‌طور موقت قطع کرد و کاهش مقدار مصرف یا تعویض با استاتین متفاوت را بررسی کرد. در موارد نادر، برای مثال، در بیمار با سابقه رابدومیولیز، ممکن است لازم باشد کلاً کلاس استاتین را کنار گذاشت، حتی شاید بدون

امتحان استاتین‌های دیگر موجود.  
**Medscape □ علائم دیگری وجود دارند که بیمار را از درمان با استاتین محروم کند؟**

**دکتر برینتون:** افراد مبتلا به هیپاتیت فعال مزمن کاندیداهای مناسبی برای استاتین‌تراپی نیستند اما ممکن است یک زیر مجموعه از بیماران مبتلا به هیپاتیت - مبتلایان به استئاتو هیپاتیت غیرالکلی (NASH)، که در آن هیپاتیت به دلیل نفوذ چربی کبد است - در واقع ممکن است با استاتین یا ماده دیگر کاهنده لیپید بهبود یابد.

**Medscape □ اگر به محض شروع یک استاتین سطح CPK افزایش یابد، آیا همیشه دارو را قطع می‌کنید؟**

**دکتر برینتون:** در صورت وجود شک به میوپاتی، سطوح مختلفی از اقدامات وجود دارند. اگر به‌نظر می‌رسد میوپاتی خفیف یا دارای ابهام است، بهترین کار ممکن است ادامه استاتین و ارزیابی بیمار بدون کاهش مقدار مصرف باشد.

گزینه دوم، برای موارد کمی شدیدتر اما هنوز هم نسبتاً خفیف، قطع استاتین به‌طور موقت و اجازه رف‌ع علائم است. این هم‌چنین باعث می‌شود که اگر CPK بالا است، طبیعی شود. بعداً می‌توان بیمار را دوباره با همان مقدار مصرف از همان دارو به چالش کشید. این روش می‌تواند در مواردی مفید باشد که ممکن است استاتین مسؤو‌ل میوپاتی نباشد.

در سناریوی سوم، جایی که علائم شدیدتر است و مورد بیوشیمیایی و / یا بالینی نگران‌کننده‌تر است، می‌توان نتیجه گرفت که مقدار مصرف خاص آن استاتین خاص دیگر قابل تحمل نیست. اگر این امر در مقدار مصرف بالای استاتین روی دهد، پزشک

احتمالاً آن‌ها زودتر متوجه شوند و سریعاً با ما تماس بگیرند. اما این به این معنی نیز هست که وقتی بیماری علایم میوپاتی را گزارش می‌کند، ما همیشه نمی‌دانیم که آیا میوپاتی به‌طور واقعی وجود دارد. هر کسی درد دارد و بنابراین، ارتباط آن‌ها با درمان دارویی غالباً مورد تردید است. بنابراین، ما

در حال تنظیم بیماران خود هستیم تا چیزی را پیدا کنند که ممکن است واقعاً وجود نداشته است. با این حال، خبر خوب این است که ما می‌توانیم تأثیرات پیشنهادات خود را چه موقع و اگر بیمار علایم

میوپاتی را گزارش کرد به نفع خود برگردانیم. ما این کار را انجام می‌دهیم با توضیح این که میوپاتی به هر روش عملی که ما از گزینه‌های متعددی که قبلاً

به آن اشاره شد انتخاب کنیم اغلب برطرف می‌شود. این که آیا داروی بیمار را ادامه دهیم، به‌طور موقت قطع کنیم، مقدار مصرف را کاهش دهیم، داروها را عوض کنیم، یا استاتین‌ها را به‌طور کلی قطع

کنیم، توصیه می‌کنیم که علایم او به‌زودی بهبود می‌یابند. بنابراین، ما یک وضعیت دارونمای مثبت ایجاد می‌کنیم. وقتی بیمار از ارایه‌دهندگان مراقبت بهداشتی مورد اعتماد خود می‌شنود که علایم وی

بهبود می‌یابند، احتمال وقوع آن بیشتر می‌شود. بدیهی است که ما یک میوپاتی واقعی را نادیده نمی‌گیریم، اما منطقی است سعی کنیم هرگونه پیش‌بینی منفی از طرف بیمار را معکوس کنیم، که می‌تواند هرگونه علایم موجود در غیر این

صورت را بدتر کند.

□ Medscape: چگونه استاتین‌ها را در تمایل به

القای میوپاتی مقایسه می‌کنند؟

دکتر بریتون: ابتدا، باید تصدیق کنیم که با وجود

می‌تواند مقدار مصرف کمتر از همان استاتین یا تعویض به استاتین دیگر را بررسی کند. داده‌های منتشر شده کمی در باره تعویض استاتین به این روش وجود دارد و بیشتر تجربه ما حکایتی است، اما می‌توانم بگویم که تعویض به استاتین متفاوت اغلب علایم را برطرف می‌کند.

در نهایت، همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، مواردی از میوپاتی به حدی شدید است که کسی جرات بازگشت به هر مقدار مصرف از استاتین را ندارد.

□ Medscape: علایم میوپاتی چقدر به علت انتظارات منفی از طرف بیمار است؟

دکتر بریتون: یکی از جنبه‌های جالب توجه استاتین‌تراپی این است که پزشکان هنگام شروع درمان با استاتین برای ایجاد یک انتظار منفی، یا

اثر منفی دارونما مورد نیاز هستند. این مسأله در درجه اول برای میوپاتی درست است اما می‌تواند در مورد سایر سوالات ایمنی نیز رخ دهد. اکثر بیماران ما از قبل می‌دانند که ایمنی استاتین یک مسأله

است، وقتی بیماری را برای اولین بار روی استاتین می‌بریم، موظف هستیم علایم و عوارض جانبی احتمالی آن را خاطر نشان کنیم. ما باید علایم میوپاتی را توضیح دهیم و از بیماران بخواهیم

مراقب آن باشند. همچنین باید از احتمال اختلال عملکرد کبد و شاید سایر عوارض احتمالی بیمار را آگاه کنیم. چنین هشدارهایی این انتظار را به بیمار می‌دهد که آن‌ها مشکلی خواهند داشت و احتمال

داشتن علایم نامطلوب را بیشتر می‌کند.

افزایش آگاهی بیماران از خطرات استاتین‌تراپی به این معنی است که اگر واقعاً اتفاق بدی افتاد،

کمتر از حد متوسط داشته باشند فلوواستاتین (Lescol, Reliant) و پراواستاتین (Pravachol, Bristol-Myers Squibb) هستند. این موارد به‌ویژه در بیماران دارای علائم یا خطر میوپاتی می‌توانند مفید باشند.

Pravastatin از نظر بسیاری به‌عنوان تنها استاتین ایمن از نظر میوپاتی در نظر گرفته شده است. با این حال، شواهد موجود در متون علمی، برای فلوواستاتین برای داشتن کمترین خطر میوپاتی، قوی‌تر است. تعداد کمی داده‌های مقایسه‌ای بین فلوواستاتین و پراواستاتین وجود دارد، اما در ارزیابی از Lescol در مطالعه پیوند کلیه (ALERT)، شاید شدیدترین آزمون خطر میوپاتی را فلوواستاتین گذرانده باشد. این کارآزمایی بیش از ۲۰۰۰ بیمار را که تحت پیوند کلیه قرار داشتند و سیکلوسپورین مصرف می‌کردند، شامل می‌شد. نیمی از آن‌ها، یا در حدود ۱۰۰۰ بیمار، فلوواستاتین نیز می‌گرفتند.

طی چندین سال پیگیری، با کمال تعجب، بیمارانی که هر دو داروی سیکلوسپورین و فلوواستاتین را دریافت می‌کردند در معرض خطر بیشتر برای میوپاتی نسبت به آن‌هایی که دارونما دریافت می‌کردند، نبودند. این شواهد چشمگیر برای خطر کم میوپاتی با فلوواستاتین است. ما اغلب به‌دنبال استفاده از استاتین‌ها در چنین بیماران پرخطر هستیم و بنابراین، داده‌های ALERT بسیار دلگرم‌کننده هستند، با توجه به استفاده از مقادیر مصرف کامل فلوواستاتین برای پیشگیری از تصلب‌شرایین وقتی که خطر تداخلات دارو - دارو زیاد است.

اهمیت بالینی میوپاتی ناشی از استاتین‌ها، درک کمی از علل آن داریم، که باعث می‌شود توسعه درمان‌های مناسب یا استراتژی‌های پیشگیری دشوار شود.

میوپاتی ناشی از استاتین‌ها قویاً وابسته به مقدار مصرف است، بنابراین، مقادیر مصرف کم نسبت به مقادیر مصرف بالای یک استاتین معین معمولاً احتمال بسیار کمی دارد که موجب میوپاتی شود. به این دلیل و شاید به علت آن که عضلات از دوره‌های بهبودی عاری از استاتین سود می‌برند، مقدار مصرف یک روز در میان استاتین در کاهش علائم عضلات می‌تواند مفید باشد. این رژیم دوزینگ ممکن است به‌ویژه برای یک استاتین با نیمه عمر طولانی جالب باشد، یا برای یک فرمولاسیون پیوسته رهش، که در آن فواصل طولانی‌تر دوزینگ ممکن است هنوز هم مهار نسبتاً مداوم سنتز کلسترول کبدی را فراهم کند و از این رو، هنوز هم کاهش کلسترول مؤثر را فراهم کند. در بین استاتین‌ها از نظر تمایل به ایجاد میوپاتی اختلاف‌هایی وجود دارد. استاتین‌هایی که خطر کلی بالاتر از حد متوسط دارند، از جمله قوی‌ترها هستند: لوواستاتین (Mevacor, Merk. Altacor, Andrx)، و ژنریک (و سیمواستاتین (Zocor, Merk) با این حال، خطر میوپاتی به‌طور مستقیم با کارایی کاهش کلسترول متناسب نیست، از آن‌جا که به‌نظر می‌رسد با آتورواستاتین (Lipitor, Pfizer)، نسبتاً کم است و ممکن است با روزوواستاتین (Crestor, Astra Zeneca) بالا نرود که مؤثرترین برای کاهش کلسترول LDL است. در مقابل، دو استاتینی که به‌نظر می‌رسد خطر میوپاتی

استاتین و احتمالاً سطح CPK و علائم عضلات هنگام تجویز همه استاتین‌ها به‌جز فلوواستاتین می‌شود. بنابراین، فلوواستاتین به‌ویژه در این شرایط مفید است. در مقابل، فیرات دیگر موجود در ایالات متحده «فنوفیرات» به‌نظر می‌رسد در ترکیب با همه استاتین‌ها ایمن باشد. متأسفانه، گران‌تر است و کمتر در فرمولری‌های مدیریت شده مراقبت در دسترس هست. هم‌چنین، توانایی کاهش وقایع CHD آن به‌خوبی اثبات نشده است.

هم‌چنین لازم به‌ذکر است که کمپلکس‌کننده‌های اسید صفراوی احتمالاً تداخل نامطلوبی با استاتین‌ها دارند به این ترتیب که اگر هم زمان با استاتین مصرف شوند، می‌توانند جذب آن را کاهش دهند. در مورد بسیاری از داروهای دیگر نیز این صادق است. و الا، هیچ مسأله ایمنی و سمیت پیرامون مصرف هم‌زمان کمپلکس‌کننده‌های اسید صفراوی و استاتین وجود ندارد. مهارکننده جذب کلسترول روده از تیمیمب (Zetia, Merk/Schering Plough) هیچ تداخل نامطلوبی با استاتین‌ها ندارد. به‌طور خاص، احتمال میوپاتی استاتین با مصرف هم‌زمان از تیمیمب افزایش نمی‌یابد و هرگونه تأثیر بر اختلال عملکرد کبد ناچیز است. در صورت بروز هر چیز، از تیمیمب ممکن است خطر میوپاتی را با اجازه کاهش مقدار مصرف استاتین مورد نیاز برای یک بیمار خاص، کاهش دهد.

**Medscape □ چگونه ترانس آمینازها را در بیمارانی که استاتین دریافت می‌کنند دنبال می‌کنید؟**

**دکتر برینتون:** ما ترانس آمینازها را در ابتدا (base line) با هر کدام از آلانین آمینوترانسفراز

**Medscape □ در مورد تداخلات دارویی دیگر چه؟**

**دکتر برینتون:** به‌نظر می‌رسد فلوواستاتین و پراواستاتین در مقایسه با سایر استاتین‌ها تداخلات دارویی کمتری داشته باشند. اگرچه بعضی پزشکان فکر می‌کنند که ایمنی پراواستاتین در درجه اول به‌دلیل حلالیت در آب آن است، استاتین دیگر محلول در آب، روزواستاتین، هنوز به‌طور کامل ایمن نیست.

علاوه بر این، فلوواستاتین، که محلول در آب نیست، دارای داده‌های ایمنی عالی، پتانسیل کم برای تداخلات نامطلوب دارو - دارو است و به‌نظر می‌رسد به همان اندازه ایمن باشد، یا حتی در بسیاری از زمینه‌ها از پراواستاتین ایمن‌تر باشد.

در متون علمی در مورد خطر میوپاتی هنگامی که مقدار مصرف استاتین در بیمارانی که هم‌زمان نیاسین دریافت می‌کنند، افزایش یافته است، یادآوری شده است. با این حال، جالب توجه است، که قرص (Advicor, Kos) که مورد تأیید سازمان غذا و دارو (FDA) است که ترکیبی از نیاسین پیوسته رهش (Niaspan, Kos) و لوواستاتین ژنریک است، به‌نظر می‌رسد خطر اضافی برای میوپاتی ندارد. استفاده از هر درمان ترکیبی برای اختلال‌های لیپیدی نباید با بی‌توجهی انجام شود، اما خطر اضافه شده میوپاتی با نیاسین به‌علاوه استاتین به‌نظر می‌رسد حداقل به همان میزان برای فنوفیرات کم باشد.

جم فیروزیل یک فیرات بسیار متداول و ارزان قیمت است و برای کاهش وقایع بیماری قلبی عروق کرونر (CHD) به‌خوبی اثبات شده است. با این حال، موجب افزایش سطح گردش خون

است، می‌توان مقدار مصرف همان استاتین را کمتر کرد، زیرا بالا رفتن ترانس آمینازها وابسته به مقدار مصرف است. سرانجام، می‌توان با استاتین متفاوت جایگزین کرد. البته، همیشه می‌توان سعی در کاهش یا از بین بردن عوارض جانبی سایر عوامل نامطلوب کبدی، از قبیل داروهای هپاتوتوکسیک دیگر داشت. به‌نظر نمی‌رسد تفاوت زیادی در میان استاتین‌ها از نظر خطر بالا رفتن سطح ترانس آمینازها وجود داشته باشد.

#### □ Medscape: چه خصوصیتی از استاتین‌ها بر مشخصات ایمنی آن‌ها تأثیر می‌گذارد؟

**دکتر بریتون:** استاتین‌هایی که از طریق سیستم‌های سیتوکرم P450 3A4 متابولیزه می‌شوند بیشتر در معرض تداخلات دارو - دارو هستند، زیرا بسیاری از داروها از همان مسیر استفاده می‌کنند. سایر مسیرهای P450 کمتر مشکل‌ساز است. دو استاتین با فرمولاسیون گسترده رهش در دسترس هستند: فلوواستاتین (Lescol XL, Reliant) و لوواستاتین (Altacor, Andrex). هر دو احتمالاً تمایل برای عوارض سیستمیک دارو مانند میوپاتی و دیگر تداخلات احتمالی دارو - دارو را کاهش می‌دهند. این امر به‌ویژه در هنگام انتخاب استاتین برای بیمارانی که ممکن است در معرض خطر تداخلات دارویی یک دارو یا بیشتر باشند، ناشی از پلی‌فارمسی، ضعف یا سن بالا مهم است.

هر دو فلوواستاتین و روزوواستاتین در درجه اول از طریق مسیر سیتوکرم P450 2C9 متابولیزه می‌شوند، اما به‌نظر می‌رسد پروفایل ایمنی متفاوت داشته باشند. ما نمی‌دانیم که چرا ممکن است چنین

یا اسپاراتات آمینوترانسفراز یا هر دو اندازه‌گیری می‌کنیم. اگر یک خواندن بیش از ۳ برابر حد طبیعی باشد، استاتین نباید به جز درمان NASH (استئاتو هپاتیت غیرالکلی) شروع شود. پیگیری معمولاً شامل ترانس آمیناز دیگر در مراجعه بعدی، معمولاً بعد از ۲ یا ۳ ماه است. اگر بالا رفتن ترانس آمینازها رخ دهد، معمولاً در اوایل استفاده از استاتین اتفاق می‌افتد، بنابراین، یک اندازه‌گیری منفرد بعد از شروع استاتین کافی است. استثناء برای این قانون، بیمار مبتلا به بیماری کبدی زمینه‌ای یا در خطر بالای آن، مثل فرد الکلی است. در بیماران کم‌خطر، ترانس آمینازها در پیگیری مرحله اول فقط در صورت افزایش مقدار مصرف استاتین، یا در صورت تعویض به استاتین دیگر، یا اگر داروی دیگر مثل نیاسین، فیبرات، یا از تیمیب اضافه شود باید اندازه‌گیری شود.

#### □ Medscape: کدام بیماران تحت استاتین بیشتر احتمال افزایش ترانس آمینازها را دارند؟

**دکتر بریتون:** عوامل خطر برای بالا رفتن ترانس آمینازها عبارتند از: سن بالا، جنس زن، مصرف الکل و سابقه قبلی هپاتیت.

#### □ Medscape: در صورت بالا بودن سطح ترانس آمیناز چه می‌کنید؟

**دکتر بریتون:** این روش تقریباً همانند روش میوپاتی است. شخص گزینه‌های مختلفی دارد. اگر بالا رفتن جزئی است، می‌توان استاتین را ادامه داد و سطح ترانس آمینازها را دوباره کنترل کرد. اگر بالا بودن قابل توجه‌تر است، می‌توان دارو را قطع کرد و بعد بیمار را برای چالش مجدد در همان مقدار مصرف بررسی کرد. اگر شدیدتر



سطح کلسترول LDL پایین‌تر باشد، بهتر می‌شود و به این معنی نیست که ما باید هر بیماری را درمان کنیم تا کلسترول LDL خود را به ۴۰ یا ۵۰ mg/dL کاهش دهد، اما در بیماران در معرض خطر غیر قابل قبول، کاهش شدید کلسترول LDL می‌تواند مفید باشد.

حتی با وجود استاتین‌های مؤثرتر، هزینه، ایمنی، و نگرانی‌های لجستیکی اغلب دستیابی به سطح مطلوب کلسترول LDL با استاتین منوترایی غیرممکن است. مشکل این است که دو برابر کردن مقدار مصرف هر استاتین فقط در حدود یک اثر اضافی ۶ درصد در کاهش کلسترول LDL دارد، در حالی که همان دو برابر شدن ممکن است افزایش قابل توجهی در هزینه و افزایش ژنومتریک در پتانسیل سمیت به همراه داشته باشد. یک استثناء این قوانین در مورد افزایش تیترا، فلوواستاتین در فرمولاسیون گسترده رهش (Lescol XL) در مقدار مصرف ۸۰ mg است، مقدار مصرف و فرمولاسیونی از این دارو که اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این یک مورد، شما در واقع برای افزایش تیترا استاتین مبلغ کمتری پرداخت می‌کنید. ثانیاً، هیچ افزایشی در نگرانی‌های ایمنی با این مقدار مصرف و فرمولاسیون در مقایسه با مقادیر مصرف کمتر فلوواستاتین یا سایر استاتین‌ها وجود ندارد. در واقع ممکن است ایمن‌ترین استاتین باشد. ثالثاً، به‌عنوان یک فرمولاسیون گسترده رهش اثر کاهش کلسترول LDL بیشتری از شکل سریع رهش دارد.

باشد. شواهد زیادی برای ایمنی فلوواستاتین داریم، اما برای روزوواستاتین شواهد کم است. نگرانی‌های اخیر در مورد میوپاتی بیش از حد آشکار ناشی از مقدار مصرف بالای روزوواستاتین، اتحادیه اروپا (EU) را واداشته است که بر اساس مقادیر مصرف شروع توصیه شده برچسب خود را برای روزوواستاتین محافظه‌کارانه‌تر کند. اگرچه این فقط برچسب EU را به برچسب US موجود برای این دارو نزدیک‌تر می‌کند، FDA نیاز هشدار به پزشکان مراقبت‌های بهداشتی برای رعایت دقیق دستورالعمل‌های برچسب US برای کاهش خطر میوپاتی را احساس کرده است.

#### □ Medscape: آیا نگرانی‌های دیگر ایمنی با استاتین وجود دارد؟

**دکتر برینتون:** تقریباً هر دارویی می‌تواند موجب سردرد، راش پوستی، خستگی و ضعف شود، اما استاتین‌ها این موارد را بیش از دارونما ایجاد نمی‌کنند. یک یا دو مطالعه اولیه توصیه کرده بود که استاتین‌ها خطر سرطان را افزایش می‌دهند، اما بررسی‌های بیشتر اخیر افزایشی را در هیچ سرطانی با هیچ استاتینی نشان نمی‌دهد.

#### □ Medscape: دلیل درمان ترکیبی در درمان دیس‌لیپیدی چیست؟

**دکتر برینتون:** من معتقد هستم، درمان ترکیبی، موج آینده برای مدیریت دیس‌لیپیدی است. ابتدا، ما بیشتر و بیشتر درباره فواید کاهش کلسترول LDL می‌آموزیم. مدت‌ها است می‌دانیم که سطوح کلسترول LDL به شدت خطر CHD را پیش‌بینی می‌کنند، اما دائماً در حال مشاهده اطلاعات جدیدی هستیم که نشان می‌دهد که هرچه

## □ Medscape: آیا مزایای استفاده از درمان ترکیبی استاتین فراتر از کاهش کلسترول LDL است؟

**دکتر بریتون:** مزایای مستقل دیگری از درمان ترکیبی از نظر پیشگیری از تصلب‌شراین وجود دارد. برای مثال، ما می‌دانیم که نیاسین لیپوپروتئین (a) را پایین می‌آورد که استاتین‌ها چنین نمی‌کنند. بنابراین، افزودن نیاسین به استاتین به این بُعد می‌افزاید که از استاتین نمی‌توان دریافت کرد. علاوه بر این، نیاسین در افزایش کلسترول HDL مؤثرتر از هر استاتین است. برای کاهش تری‌گلیسرید، فیبرات مؤثرتر از استاتین است. حتی اگر نیاسین از نظر کاهش تری‌گلیسرید با استاتین قابل مقایسه باشد، اضافه شدن نیاسین به یک استاتین باعث کاهش تری‌گلیسرید بیشتر از یک استاتین تنها می‌شود.

از تیمیب که یک بالا برنده بسیار قوی کلسترول HDL یا کاهش‌دهنده تری‌گلیسرید نیست، به اثر بالا برندگی کلسترول HDL و اثر کاهش‌دهندگی تری‌گلیسرید استاتین اضافه می‌کند، درست به همان اندازه که به اثر کاهش‌دهندگی کلسترول LDL اضافه می‌کند. مزیت دیگر درمان ترکیبی در پیشگیری از تصلب‌شراین است. اغلب استاتین‌ها حوادث قلبی - عروقی را از ۲۰ درصد تا ۳۵ درصد کاهش می‌دهند. مطالعات درمان ترکیبی عموماً کاهش حوادث را از ۷۰ درصد تا ۹۰ درصد نشان می‌دهند و حتی اگر نتوانیم مستقیماً قیاس کنیم، داده‌های بالینی قویاً

نشان می‌دهند که درمان ترکیبی در کاهش حوادث قلبی - عروقی بسیار مؤثرتر است، که تعجب‌آور نیست، با توجه به این که اثر کاهش لیپید بسیار بیشتر است. بنابراین، تقریباً بدون استثنا، افزودن یک ماده به استاتین حداقل منفعت لیپید اضافه را خواهد داد و در برخی موارد مزیتی اضافی است که استاتین نمی‌تواند بدهد. از آن جا که ما در مورد پیشگیری از تصلب‌شراین بیشتر و بیشتر می‌آموزیم و اهداف بیشتر برای درمان داریم و اهداف تهاجمی‌تر با آن اهداف داریم، درمان ترکیبی جذاب‌تر خواهد شد، نه تنها از نظر کارایی با توجه به لیپیدها و پیشگیری از تصلب‌شراین، بلکه از نقطه نظر ایمنی.

درمان ترکیبی به صورت گسترده در گذشته مورد استفاده قرار نگرفته است، اما رو به افزایش است و پیش‌بینی می‌کنم که این روند همچنان ادامه یابد. تنها یک قرص ترکیبی در حال حاضر، در ایالات متحده موجود است، لوواستاتین به همراه نیاسین گسترده رهش (Advicor, Kos)، که موجب کاهش بیشتر کلسترول LDL و افزایش بیشتر کلسترول HDL از هر ماده تنها می‌شود. شواهد غیر مستقیمی وجود دارد که ممکن است از نظر کاهش حوادث مؤثر باشد. قرص ترکیبی دیگر که به‌زودی در ایالات متحده در دسترس خواهد بود، سیمواستاتین به اضافه (Vytorin, Merk/Schering Plough) از تیمیب، می‌باشد که بسیار امیدوارکننده است. هر بیماری که برای دیس‌لیپدمی نیاز به

base line است و دسترسی آزمون لیپید OTC تا حدودی محدود و مشکل‌ساز است. من مطمئن هستم که آزمون کلسترول که توسط لابراتوارهای منظم در یک محیط کنترل شده با استانداردها و کنترل‌های مناسب انجام می‌شود به مراتب از نوع آزمون‌هایی که یک بیمار می‌تواند در خانه انجام بدهد بسیار برتر است.

سایر مسایلی که با وضعیت OTC استاتین‌ها به وجود می‌آید مربوط به هماهنگی درمان دیس‌لیپیدمی با سایر اقدامات پیشگیرانه تصلب‌شرایین است. من معتقد هستم که درگیر شدن متخصصان مراقبت بهداشت در مسایلی از قبیل رژیم غذایی و ورزش، ترک سیگار، درمان چاقی، مقاومت به انسولین، دیابت و فشارخون بالا، و در غربالگری پیشرفت بیماری، فواید زیادی دارد. نگرانی‌های جدی دیگر این است که استاتین‌ها ممکن است به‌طور نامناسب استفاده شوند، مانند کسی که نیاز به آن‌ها ندارد، یا درمان بیش از حد بگیرد، یا انتخاب استاتین نامناسب باشد. این در حال حاضر، فقط به ندرت اتفاق می‌افتد.

بنابراین، دلایل بسیاری وجود دارد که چرا در دسترس بودن استاتین‌ها به‌صورت OTC ایده بدی است. من خیلی طرفدار توانمندسازی و درگیر شدن بیمار هستم، اما معتقد هستم به دلیل پیچیدگی‌های پیشگیری از تصلب‌شرایین به‌طور کلی و درمان لیپید به‌طور خاص، توصیه درستی نیست که این داروهای بسیار قوی را بدون نظارت صحیح یک پزشک در دسترس عموم قرار دهیم.

درمان دارد نباید دو دارو یا بیشتر دریافت کند، اما به‌طور کلی ما بیماران خود را تحت درمان می‌گذاریم. درمان ترکیبی معمولاً راه بهتری برای افزایش منافع درمان نسبت به بالابردن تیترا استاتین منوتراپی است.

**Medscape □: با در نظر داشتن ایمنی، نظر شما در باره امکان در دسترس بودن استاتین OTC چیست؟**

**دکتر بریتون:** FDA اخیراً در حال بررسی است که آیا استاتین‌ها باید بدون نسخه در ایالات متحده در دسترس قرار گیرند. وضعیت OTC باعث می‌شود که استاتین‌ها به‌طور گسترده در دسترس باشند و بیشتر استفاده شوند، که می‌تواند یکی از بزرگ‌ترین مشکلات تنها با استاتین‌ها در این کشور را برطرف کند، این بدان معنی است که تمایل به استفاده کمتری است.

با وجود این مزیت عمده، در هر صورت، تعدادی از اعتراضات جدی در مورد عرضه OTC آن‌ها وجود دارد، اولین مورد مسأله ایمنی است. با این که استاتین‌ها کاملاً ایمن هستند، مسایل ایمنی توسط یک پزشک یا دیگر ارائه‌دهندگان مراقبت بهداشت به بهترین وجه مورد بررسی قرار می‌گیرد. حتی با این که اطمینان دارم که اکثریت قریب به اتفاق بیماران مشکلی در ایمنی با استاتین‌های OTC نخواهند داشت، معتقد هستم که بسیاری از مشکلات قابل توجه و حتی جدی ایمنی بوجود می‌آیند که توسط افراد غیر متخصص نمی‌تواند مدیریت شود. نقطه ضعف دیگر این است که استفاده استاتین همیشه بر اساس سطح لیپید

## ■ نتیجه

به‌عنوان یک کلاس، استاتین‌ها بسیار بی‌خطر هستند و استفاده از آن‌ها در بیماران که نیاز به کاهش LDL برای پیشگیری از تصلب‌شراین دارند از نسبت سود/خطر بسیار بالایی برخوردار هستند. اما از آن‌جا که آن‌ها بیشتر در بیماران مسن‌تر با سوابق پیچیده سلامت مصرف می‌شوند و به‌دلیل نگرانی‌های شدید مردم، همیشه باید به‌خاطر داشته باشیم که هنگام تجویز استاتین به چند مسأله ایمنی اشاره کنیم. اگرچه انگیزه فرآیندهای در مورد درمان بیشتر و تهاجمی‌تر لیپید وجود دارد، لازم است موارد زیر را همیشه به‌خاطر داشته باشیم:

۱ - ملاحظات ایمنی، هزینه و اثربخشی اغلب

به موارد زیر اشاره می‌کند:

✦ استفاده از مقادیر مصرف پایین‌تر یک استاتین معین

✦ استفاده از استاتین‌های ایمن‌تر از قبیل فلوواستاتین و پراواستاتین

✦ استفاده از داروهای دیگر (از تیمیب، نیاسین، فیبرات‌ها، and/or sequestrants) در ترکیب با استاتین‌ها برای کاهش بیشتر LDL و یا دیگر مزایای لیپید

۲ - هنگام شروع استاتین، بیماران باید همیشه از خطرات بالقوه ایمنی آگاه باشند و هرگونه علائم یا نشانه‌های عوارض جانبی باید جدی گرفته شود و به درستی مدیریت شود.

## منابع

Statin Therapy: An Expert Interview With Eliot A. Brinton, MD  
www.medscape.org | viewarticle

